

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

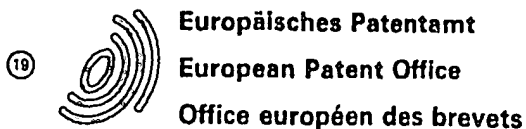
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.



11 Veröffentlichungsnummer: **0 204 987**
A1

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **86106589.4**

51 Int. Cl.⁴: **A 61 K 31/355**
A 61 K 45/06

22 Anmeldetag: **15.05.86**

30 Priorität: **15.05.85 DE 3517550**
29.05.85 DE 3519165
20.06.85 DE 3521981
30.07.85 DE 3527193
16.08.85 DE 3529401
23.10.85 DE 3537692

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
17.12.86 Patentblatt 86/51

64 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **Ismail, Roshdy, Dr.**
Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee 2
D-5000 Köln 41 (Klettenberg)(DE)

72 Erfinder: **Ismail, Roshdy, Dr.**
Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee 2
D-5000 Köln 41 (Klettenberg)(DE)

74 Vertreter: **Werner, Hans-Karsten, Dr. et al,**
Deichmannhaus am Hauptbahnhof
D-5000 Köln 1(DE)

64 **Vitamin E-haltiges Mittel zur Verbesserung der Eigenschaften des Blutes.**

57 Mittel zur Verbesserung der Eigenschaften des Blutes
 enthaltend 150 i.E. bis 1000 i.E. Vitamin E pro Darreichungs-
 form und gegebenenfalls Vitamin A und C und/oder Vitamine
 der B-Reihe, durchblutungsfördernde und/oder gefäßerwei-
 ternde Mittel sowie gegebenenfalls Schmerzmittel, Antiphlo-
 gistika und-oder Antirheumamittel sowie übliche Hilfsstoffe
 und Emulgatoren.

Vitamin E-haltiges Mittel zur Verbesserung der Eigen-
schaften des Blutes

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Vitamin E-haltiges Mittel zur Verbesserung der Eigenschaften des Blutes, insbesondere der Fließeigenschaften, der Immunabwehr, der Durchblutung der Peripherie der Augen, des Mittelohres, des Herzens und des Cerebrums sowie zur Behandlung abnormaler Vergrößerungen der Zellen und von Tumoren.

Vitamin E ist bekannt als Antioxidans und als Schutzvitamin für Phosphorlipide der Zellmembran (Lucy Ann. N.Y. Academy of Science 203, 1972, Seite 4). Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E membranabdichtend wirkt (F. Mittelbach und G. Bodechtel, Münchner Medizinische Wochenschrift 110, 1968, 36, 1988 - 1993). In Tierversuchen und klinischen Tests wurde ferner nachgewiesen, daß Anämie auf Vitamin E-Mangel zurückzuführen ist. Durch Verabreichung von hohen Vitamin E-Dosen könnte eine Normalisierung der Hämolyse der Erythrozyten erreicht werden (William J. Darbey Vitamin Horm., 26 (50), Seiten 685 - 704, 1968, und Phelps DL Pediatrics 63 (6), Seiten 933 - 935, 1979). Aus den genannten Literaturstellen ist bekannt, daß durch die Verabreichung von 200 bis 800 mg Vitamin E in einem Zeitraum von 1 bis 4 Tagen die Hämolyse der Erythrozyten signifikant verbessert wird.

Vitamin E ist weiterhin zur Behandlung von Sichelzellenanämie verwendet worden (Natt CL. clin. 33, Seiten 968 - 971, 1980; Natt CL. Am. J. clin. nutr. 32, Seiten 1359 - 1362, 1979 und Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), Seite 252, 1976).

Außerdem wurde Vitamin E in einer täglichen Dosis von 750 g erfolgreich bei Thalassämie-Patienten angewendet (Kahane I ISR. J. Med. 12 (1), Seiten 11 - 15, 1976).

5 Vitamin E wurde auch erfolgreich eingesetzt zur Behandlung von akuter Hepatitis und alkoholischer Hepatitis (Yoshiakawa T., Takemura S., Kato H. et al., Japan J. Gastrovent, 74/7, Seiten 732 - 739, 1977). Schließlich
10 wurden Patienten, die an Eisenmangelanämie erkrankt waren, mit Vitamin E behandelt. Hier wurde eine Verbesserung und Normalisierung des Lipidmetabolismus im Knochenmark bewirkt (Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan).

15 Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß Vitamin E in Kombination mit gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln die Eigenschaften des Blutes, insbesondere die Fließeigenschaften, verbessern kann.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Mittel zur Verbesserung der Eigenschaften des Blutes, dadurch gekennzeichnet, daß es 150 bis 1000 i.E. Vitamin E pro Darreichungsform und gegebenenfalls Vitamin
25 A, C und/oder Vitamine der B-Reihe, durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel sowie gegebenenfalls Schmerzmittel, Antiphlogistika und/oder Antirheumamittel sowie übliche Hilfsstoffe und Emulgatoren enthält. Überraschenderweise wird die Wirkung von Vitamin E in den erfindungsgemäßen Kombinationen erheblich
30 gesteigert und dadurch die Behandlungszeit verkürzt. Aufgrund der synergistischen Eigenschaften gehen die Krankheitssymptome schneller zurück, als wenn Vitamin E allein verabreicht wird.

Aufgrund der verbesserten Eigenschaften des Blutes werden insbesondere dessen Fließeigenschaften, die Immunabwehr, die Durchblutung der Peripherie der Augen, des Mittelohres, des Herzens und des Cerebrums verbessert. Ebenso eignen sich die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung abnormaler Vergrößerungen der Zellen und von Tumoren. Insbesondere lassen sich mit Hilfe der erfindungsgemäßen Mittel Schmerzen, Migräne und auch Menstruationsbeschwerden beseitigen.

Vitamin E wird in einer Konzentration von 300 bis 600 i.E. pro Darreichungsform eingesetzt. Hierbei entspricht 1 i.E. 1 mg synthetischem Vitamin E, während 1,5 i.E. 1 mg natürlichem Vitamin E gleichzusetzen sind. Vorzugsweise werden erfindungsgemäß 400 bis 600 i.E. Vitamin E pro Darreichungsform eingesetzt. Typische Kombinationspräparate enthalten 400 und 500 mg Vitamin E. Insbesondere bei Kombinationen mit Nicotinsäure und deren Derivaten werden Dosierungen von 300 bis 500 mg Vitamin E pro Darreichungsform eingesetzt. Sofern in der Vergangenheit hin und wieder geringe Mengen von nur 40 mg Vitamin E in Kombinationspräparaten zum Einsatz gekommen sind, waren diese Mittel mit Sicherheit wegen der zu niedrigen Dosierung wirkungslos, da große Teile durch die Magensäure zerstört werden und dadurch ihre Wirksamkeit verlieren (Arthur Vogelsang in Angiology 21, Seiten 275 - 279, 1970).

Vitamin E kann sowohl in Form der Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft als auch in Form des freien Tocopherols eingesetzt werden. Für die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate sind die durchblutungsfördernden Mittel Extr. Hippocastani, Cinnarizin, Vincamin, Pentoxyphyllin, Bamethansulfat, Peracetam, Calciumdobesilat, Weißdorn bzw. dessen Extrakt, Buflomedil,

Flunarizin, Bencyclanhydrogenfumarat, Dihydroergotoxin-methansulphonat, β -Pyridylcarbinol, Ginkoflavonglykoside, β -Hydroxyäthylrutosid und Nicergolin geeignet. Pentoxyphyllin wird in Mengen von 150 bis 800 mg, vorzugsweise 400 bis 600 mg, verwendet. Nicotinsäure ist in Mengen von 200 bis 600 mg in Kombination mit 300 bis 600 i.E., vorzugsweise 400 bis 500 i.E. Vitamin E in den erfindungsgemäßen Präparaten enthalten. Neben den oben aufgezählten durchblutungsfördernden und gefäßerweiternden Mitteln können auch andere gleichartige Produkte verwendet werden. So sind als gefäßerweiternde Mittel Lokalanästhetika wie Procain oder Procainhydrochlorid geeignet.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Präparate Schmerzmittel, Antiphlogistika und/oder Antirheumamittel enthalten. Als Schmerzmittel können zum Beispiel Acetylsalicylsäure, Dichlofenac, Pyrazolon und dessen Derivate, Phenacetin, Paracetamol und dessen Derivate eingesetzt werden.

Neben Vitamin E können auch noch weitere Vitamine zugesetzt werden. Insbesondere können die erfindungsgemäßen Präparate Vitamin A und Vitamin C sowie die Vitamine der B-Reihe enthalten. Vitamin A kann in Form von Vitamin A-Palmitat, Vitamin A-Acetat sowie weiterer Ester des Vitamin A oder in Form des Betacarotin verwendet werden. Vitamin A soll in solchen Dosen zugefügt werden, daß die maximale Tagesdosis von 50000 i.E. nicht überschritten wird. Das heißt, wenn zwei Darreichungsformen pro Tag verabreicht werden sollen, muß die Dosierung zwischen 15000 und 25000 i.E. pro Darreichungsform liegen. Die erfindungsgemäßen Kombinationen mit Vitamin A und E verbessern insbesondere die Durchblutung der Extremitäten, der Peripherie des Auges, des Innenohres und des Cerebrums.

Die Wirksamkeit von Vitamin A und E bei diesen Indikationen ist besonders überraschend und eröffnet weitere neue Anwendungsgebiete für diese Vitamine.

- 5 Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten außer den Wirkstoffen und Vitamin E übliche Träger- und Hilfsstoffe.

10 Ferner werden den erfindungsgemäßen Präparaten Emulgatoren zugesetzt. Überraschend wurde festgestellt, daß schon geringe Mengen von 1% Emulgator ausreichen, um die Klumpenbildung zu verhindern. Die Wirkstoffe werden besser im wässrigen Medium dispergiert bzw. suspendiert. Dies hat den Vorteil, daß die Absorption durch den Darm erleichtert wird. Eine größere Menge Emulgator
15 ist demzufolge nicht notwendig. In der Regel reichen 0,1 bis 5% Emulgator aus, um die Klumpenbildung zu verhindern. Man kann auch bis zu 10% Emulgator zusetzen. Hierbei besteht jedoch die Gefahr, daß durch die Zugabe derartiger Mengen von Hilfsstoffen Nebenwirkungen auftreten, insbesondere, wenn das Medikament längere Zeit
20 eingenommen wird.

Es können die üblichen Emulgatoren zugesetzt werden. Insbesondere sind Tween 20, Chremophore, aliphatische
25 Alkohole und partialveresterte Triglyceride geeignet. Für die vorliegende Erfindung werden Tween 20 und Cetiol bevorzugt. Insbesondere bei diesen beiden Emulgatoren wurde beobachtet, daß durch Zugabe von 10% Emulgator die Emulgierung nicht wesentlich verbessert wird
30 gegenüber dem Zusatz von 5% Emulgator.

Als Emulgator läßt sich erfindungsgemäß ferner Lecithin in Konzentrationen von 1 bis 20% verwenden. Hierdurch wird vor allem die Resorption von Vitamin A und E begünstigt.

- Durch den Zusatz von etwa 1% herkömmlicher Emulgatoren, zum Beispiel Tween 80, wird die Mischbarkeit von Lecithin mit den beiden oben genannten Vitaminen begünstigt und eine Klumpenbildung verhindert. Besonders vorteilhaft für die Resorption ist die Verabreichung einer Kombination von 1% Tween mit 1 bis 20% Lecithin. Ebenso können 1% Cetiol, Oleylsäureester oder Chremophore verwendet werden. Als Lecithinpräparat wird das Sojalecithin bevorzugt.
- Lecithin läßt sich auch in großen Mengen bis zu 70% verwenden. In dem Bereich von 20 bis 70% fungiert Lecithin jedoch nicht als Emulgator, sondern als Wirkstoff.
- Da Vitamin E bei üblichen Temperaturen flüssig ist, bietet sich als Applikationsform insbesondere die Weichgelatine kapsel an. Die übrigen Wirkstoffe werden in Vitamin E sowie gewünschtenfalls in einem dünnflüssigen Neutralöl und einem Lösungsmittel in an sich bekannter Weise in die Weichgelatine kapseln eingebracht. Vitamin E kann auch in fester Form, zum Beispiel als Vitamin E-Succinat, in Hartgelatine kapseln oder in Tabletten- bzw. Drageeform verabreicht werden. Erfolge wurden auch bei der Behandlung mit Suppositorien erzielt, die Vitamin E enthalten. Für die Herstellung der Suppositorien können übliche Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden. Als schmerzstillende Mittel werden insbesondere Indometacin, Dichlofenac, Flufenaminsäure, Ibuprofen, Mefenaminsäure, Nifluramin und Tiaprofensäure verwendet. Der Vorteil der Verwendung von Suppositorien liegt darin, daß Vitamin E nicht durch die Magensäure zerstört werden kann.

Die erfindungsgemäßen Präparate können auch in Form von Lösungen eingesetzt werden.

Insbesondere kommen alkoholische Lösungen oder andere geeignete Lösungsmittel in Betracht. In diesem Fall sind die erfindungsgemäßen Mittel für Injektionen geeignet. Ebenso lassen sich die Präparate in Form von Tropfen verabreichen.

Durch die synergistische Wirkung der erfindungsgemäßen Präparate wird vor allen Dingen die Funktion der Zellen erheblich gesteigert und die Zellmembran abgedichtet. Diese Wirkung führt zur Heilung von verschiedenen Krankheiten. Hierzu zählen insbesondere Krankheiten, die auf einen Mangel an Durchblutung und auf Defekten der Zellen beruhen. So wird beispielsweise durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Präparate das Immunsystem der Zellen verbessert. Infolgedessen können mit den erfindungsgemäßen Präparaten auch Krankheiten behandelt werden, die auf einer Immunschwäche beruhen. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Mittel zur vorbeugenden Behandlung von Immunschwächekrankheiten wie Aids und dergleichen. Ebenso kann verschiedenen Infektionskrankheiten, zum Beispiel Erkältungen, vorgebeugt werden.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen verbessern ferner die Durchblutung der Arterien, zum Beispiel die Durchblutung der Extremitäten, der Peripherie des Auges, des Innenohres und des Cerebrums. Wenn man den erfindungsgemäßen Präparaten außerdem Dimethylaminoethanol und dessen Derivate oder Salze zusetzt, werden die Durchblutung des Gehirns, die Stimulation des Zentralnervensystems und das Konzentrationsvermögen gesteigert. Auch diese Wirkung des Vitamin E in den erfindungsgemäßen Kombinationspräparaten ist überraschend und ermöglicht völlig neue Anwendungsgebiete für Vitamin E-Präparate. Hierzu zählen insbesondere Gefäßerkrankungen, wie Entzündungen der Venen (Thrombophlebitis, Varikophlebitis, Thrombophlebitis migrans, Thrombophlebitis saltans).

5 Ferner können die erfindungsgemäßen Mittel für die postoperative Thromboembolie-Prophylaxe eingesetzt werden. Hierbei erreicht man eine Verminderung postoperativer Thrombosen und Embolien, insbesondere in der Kombination mit Low-dose-Heparin. Außerdem kann mit Hilfe der
10 erfindungsgemäßen Präparate der Spontanverlauf bzw. die Progression arterieller Verschußkrankheiten beeinflußt werden. Auf diese Weise kann Rezidiven nach perkutaner Kathederrekanalisation und nach gefäßchirurgischen Eingriffen vorgebeugt werden.

15 Ein weiteres Einsatzgebiet der erfindungsgemäßen Präparate ist der zerebrale Gefäßverschluß (Hirnfarkt). Aus diesem Grunde eignen sich die Mittel für die Schlaganfall-Prophylaxe durch Behandlung der pathognomischen (kennzeichnenden) Vorläuferstadien der TIA (transitorisch ischämischen Attacken = fluchtige neurologische Ausfälle auf einer Körperseite) bzw. PRIND (prolongierte ischämisch bedingte neurologische Defizite = verlängerte vorübergehende neurologische Ausfälle). Daneben
20 können die erfindungsgemäßen Mittel auch zur Prophylaxe des Herzinfarktes eingesetzt werden. Hier beruht die Wirkung der Mittel vor allen Dingen auf der Verminderung der Gefahr weiterer Koronarthrombosen nach überstandenen Herzinfarkt.
25

30 Nicht zuletzt können die erfindungsgemäßen Produkte insbesondere in ihrer Kombination mit antiphlogistischen und schmerzstillenden Mitteln zur Verminderung starker Schmerzen verwendet werden. Als schmerzstillende Mittel kommen hier insbesondere Acetylsalicylsäure, Phenacetin, Propyphenazon, Indometacin und Dichlofenac in Frage. Bei der Herstellung von Kapseln kann Acetylsalicylsäure zum Beispiel in mikroverkapselter Form verwendet werden.

Als Füllungs- bzw. Lösungsvermittler können aber auch neutrale Öle, zum Beispiel Sojaöl oder Fettsäureglyceride, Fettalkohole, Fettsäure, Ester etc. verwendet werden. Hierdurch wird eine verzögerte Freisetzung der Salicylsäure verursacht, so daß die Mikroverkapselung der Acetylsalicylsäure entbehrlich ist.

Durch die folgenden Beispiele werden die Wirkungen der erfindungsgemäßen Präparate näher erläutert:

Beispiel 1

In einem Versuch wurde untersucht, inwieweit die Verabreichung von Vitamin E in Kombination mit durchblutungsfördernden Mitteln eine Verbesserung der Eigenschaften des Blutes mit sich bringt gegenüber der Verabreichung von reinem Vitamin E.

2 Kapseln enthaltend 200 mg Toxyrutin + 400 i.E. Vitamin E + 10000 i.E. Vitamin A wurden 2 Wochen lang 10 gesunden Probanden verabreicht. Aus den Tabellen 1, 1a und 2 sind die Ergebnisse ersichtlich. Insbesondere zeigen 5 Parameter eine signifikante Verbesserung:

1. Blutviskosität bei nativem Hämatokrit bei 0,7 l/s Schergeschwindigkeit ($p = 0,05$)
2. Blutviskosität bei standard Hämatokrit bei 0,7 l/s ($p = 0,001$) und 2,4 l/s ($p = 0,05$)
3. Erythrozyten-Flexibilität ($p = 0,001$)
4. Low-Density-Lipoprotein ($p = 0,02$).

Hämatokrit und kolloidosmotischer Druck blieben unverändert. Das heißt, die rheologischen Effekte reflektieren eine qualitative Veränderung der Zellmembran (Flexibilität und Adhesivität = Low-sheat-Viskosität).

5

Die Erythrozyten-Flexibilität wird auch durch die alleinige Verabreichung von Vitamin E erhöht (vgl. Tabelle 1), während nur in Kombination mit dem durchblutungsfördernden Mittel β -hydroxyrutosid 5 weitere Parameter des Blutes verbessert werden. Die Rolle der Erythrozyten-Flexibilität in der Gewebepерfusion läßt sich wie folgt erklären: Rigide Erythrozyten blockieren die Kapillaren und verursachen eine funktionelle Shunt-Strömung. Die Erythrozyten-Adhesivität in der Gewebedurchblutung hat folgende Funktion: Die verstärkte Adhesion der Blutzellen fördert die Aggregation in den postkapillaren Gefäßen, so daß der postkapillare Widerstand steigt. In solchen Fällen gibt es fast immer eine nachweisbare verstärkte Adhesivität von Thrombozyten und Leukozyten.

10

15

20

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Versuche sind in den folgenden Tabellen 1, 1a und 2 zusammengestellt.

25

30

Tabelle 1 Mittelwerte, Standardabweichung, Signifikanz der Ergebnisse
(Vitamin E ohne durchblutungsfördernde Mittel)

Parameter	Dimension	Ausgangswerte	nach 2. Wochen	nach 4 Wochen	Signifikanz			
					0	2	0	2
BV bei 95 s^{-1}	mPa s	4,9 ± 0,6	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,4	-	-	-	-
BV bei $2,4 \text{ s}^{-1}$	mPa s	14,9 ± 3,6	15,2 ± 2,3	15,9 ± 2,7	-	-	-	-
BV bei $0,7 \text{ s}^{-1}$	mPa s	24,5 ± 7,3	24,5 ± 4,9	26,4 ± 5,5	-	-	-	-
Plasma Viskosität	mPa s	1,14 ± 0,07	1,14 ± 0,03	1,15 ± 0,04	-	-	-	-
Ery. Flexibilität	keine	0,60 ± 0,19	0,63 ± 0,20	0,63 ± 0,20	0,10	0,10	0,05	-
Ery. Aggregation	keine	6,5 ± 3,9	6,6 ± 4,1	6,4 ± 3,4	-	-	-	-
kolloid. Druck	mmHg	25,3 ± 2,7	27,0 ± 2,3	26,0 ± 2,2	-	-	-	-
Leukozyten	$\times 10^3$	6,1 ± 1,5	5,9 ± 1,3	5,8 ± 1,4	-	-	-	-
Hämatokrit	%	44 ± 4	44 ± 3	45 ± 3	-	-	-	-
Hämoglobin	g%	16,5 ± 1,9	16,9 ± 1,2	16,2 ± 1,1	-	-	-	-
Erythrozyten	$\times 10^6$	5,39 ± 0,81	5,28 ± 0,64	5,30 ± 0,51	-	-	-	-
Serum Tocopherol	µg/ml	7 ± 2	14 ± 7	14 ± 7	0,01	0,01	0,01	-
Serum Ges. Lipide	mg/dl	874 ± 186	909 ± 104	881 ± 155	-	-	-	-

BV = Blutviskosität

- = keine Signifikanz

0204987

Tabelle 1a.

400 mg Vitamin E + 10000 i.E. Vitamin A

Statistik: multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcoxon (Seite 426-429 in Sachs, L. "Angewandte Statistik" Springer, Berlin, 1984.).

Parameter	Mittelwert \pm Standardabweichung			Statistik (p< ...)		
	Base	nach 2 W.	nach 4 W.	B-2	B-4	2-4
VBV bei 95 s ⁻¹	4,92 \pm 0,58	4,96 \pm 0,58	4,92 \pm 0,58	-	-	-
VBV bei 2,4 s ⁻¹	15,6 \pm 3,0	15,8 \pm 3,3	15,8 \pm 3,0	-	-	-
VBV bei 0,7 s ⁻¹	26,7 \pm 6,3	27,2 \pm 6,4	27,3 \pm 6,0	-	-	-
Plasma Viskosität	1,15 \pm 0,07	1,17 \pm 0,06	1,14 \pm 0,05	-	-	-
Ery. Flexibilität	61 \pm 5	64 \pm 5	64 \pm 5	0,05	0,01	-
Ery. Aggregation	7,1 \pm 3,5	7,5 \pm 2,5	8,1 \pm 4,1	-	-	-
Koll. Onk. Dr.	26,1 \pm 2,7	26,2 \pm 2,0	25,4 \pm 1,8	-	-	-
Leukozyten	6,5 \pm 1,8	6,2 \pm 1,4	5,8 \pm 1,0	-	-	-
Hämatokrit	46,0 \pm 3,0	45,0 \pm 4,6	45,6 \pm 3,0	-	-	-
Hämoglobin	170 \pm 15	169 \pm 25	169 \pm 21	-	-	-
Erythrozyten	5,31 \pm 0,42	5,31 \pm 0,74	5,32 \pm 0,58	-	-	-
Serum Tocopherol	7.7 \pm 2.5	16.8 \pm 3.0	18.5 \pm 1.2			
BKS 1 St.	2,7 \pm 1,8	2,8 \pm 2,0	2,5 \pm 0,9	-	-	-
BKS 2 St.	8,0 \pm 4,1	7,4 \pm 5,0	6,6 \pm 2,8	-	-	-
BV(45%); 95 s ⁻¹	4,75 \pm 0,27	4,85 \pm 0,35	4,81 \pm 0,24	-	-	-
BV(45%); 2,4 s ⁻¹	15,6 \pm 1,1	15,8 \pm 2,2	15,8 \pm 1,2	-	-	-
BV(45%); 0,7 s ⁻¹	24,6 \pm 3,2	26,0 \pm 5,3	25,9 \pm 3,0	-	-	-
Triglyc. (mg/dL)	145 \pm 44	158 \pm 28	143 \pm 28	0,05	-	-
Cholest. (mg/dL)	200 \pm 56	230 \pm 42	202 \pm 57	-	-	-
LDL (mg/dL)	136 \pm 20	130 \pm 25	136 \pm 23	-	-	-
A (I.E/ml)	1.2 \pm 0.2	2.3 \pm 0.1	3.4 \pm 0.2			
Gesamtlipide (mg/dl)	750 \pm 163	805 \pm 124	820 \pm 121			

200 mg Rutin + 200 i.E. Vitamin E + 10000 i.E. Vitamin A 0204987

P A R A M E T E R	B A S E L I N E	N A C H 2 W O C H E N
Vollblut 0,7 l/s	21,2 \pm 3,7	19,2 \pm 5,1 *
viskosität 2,4 l/s	12,5 \pm 1,8	12,3 \pm 2,3
in mPas 94,5 l/s	4,8 \pm 0,5	4,8 \pm 0,6
Blutvisk. 0,7 l/s	23,7 \pm 1,1	21,1 \pm 2,3 ****
bei 45% Hk 2,4 l/s	13,7 \pm 0,6	13,4 \pm 0,8 *
in mPas 94,5 l/s	5,1 \pm 0,2	5,1 \pm 0,3
Plasma visk. (mPas)	1,23 \pm 0,06	1,22 \pm 0,07
Ery. Flexibilität	54 \pm 5	63 \pm 5 ****
Ery. Aggregation	10,0 \pm 3,3	10,0 \pm 3,3
Plasma C.O.D. (mmHg)	25,1 \pm 1,6	25,3 \pm 1,7
Leukozyten (10 ³ /ul)	5,7 \pm 1,2	5,7 \pm 1,2
Hämatokrit (%)	43,1 \pm 2,2	42,7 \pm 2,5
Hämoglobin (g/l)	159 \pm 10	156 \pm 7
Erythrozyten (10 ⁶ /ul)	5,0 \pm 0,2	5,0 \pm 0,3
Triglyceride (mg/dl)	123 \pm 38	123 \pm 38
Cholesterin (mg/dl)	145 \pm 30	144 \pm 30
LDL (mg/dl)	118 \pm 23	98 \pm 31 **

Student t-Test: * = p < 0,05; ** = p < 0,02; **** = p < 0,001

5 Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse einer Studie, bei der
200 mg Toxyrutin allein verabreicht wurden. Hierbei
wurden 2 Wochen lang 2 Kapseln mit je 200 mg Toxyrutin
nach dem Frühstück und eine Kapsel nachmittags 10 ge-
sunden Probanden verabreicht. Hierbei war eine gewisse
Senkung der Blutviskosität und der Lipidwerte nach 2
Wochen zu beobachten. Aber nur die Veränderung der
Blutviskosität bei Standardhämatokrit bei 0,7 l/s ($p =$
0,01) ist statistisch signifikant.

10

15

20

25

30

Toxyrutin Studie

10 Probanden; 2x200 mg/Tag

P A R A M E T E R		BASELINE	NACH 2 WOCHEN
Vollblut	94.5 l/s	21,5 \pm 5,1	19,5 \pm 4,6
viskosität	2,4 l/s	12,6 \pm 2,5	12,5 \pm 2,4
in mPas	0.7 l/s	4,9 \pm 0,6	4,9 \pm 0,6
Blutvisk.	94.5 l/s	24,2 \pm 1,2	22,1 \pm 1,7 *
bei 45% Hk	2,4 l/s	13,9 \pm 0,7	13,7 \pm 0,7
in mPas	0.7 l/s	5,2 \pm 0,3	5,2 \pm 0,3
Plasma visk. (mPas)		1,25 \pm 0,06	1,26 \pm 0,06
Ery. Flexibilität		55 \pm 7	55 \pm 8
Ery. Aggregation		9,1 \pm 3,2	9,1 \pm 3,3
Plasma C.O.D. (mmHg)		25,2 \pm 1,1	25,2 \pm 1,1
Leukozyten (10^3 /ul)		5,5 \pm 1,2	5,6 \pm 1,0
Hämatokrit (%)		42,9 \pm 2,9	42,7 \pm 3,0
Hämoglobin (g/l)		158 \pm 12	156 \pm 11
Erythrozyten (10^6 /ul)		4,9 \pm 0,4	4,7 \pm 0,3
Triglyceride (mg/dl)		127 \pm 38	122 \pm 39
Cholesterin (mg/dl)		157 \pm 24	149 \pm 30
LDL (mg/dl)		126 \pm 16	119 \pm 31

Student t-test: *p<0,05; **p<0,02; ***p<0,01

In einem weiteren Versuch wurden Kapseln getestet, die 400 mg Vitamin E, 10000 i.E. Vitamin A und 150 mg Extr. Hippocastani enthielten. 2 Kapseln pro Tag wurden 2 Wochen lang 10 gesunden Probanden verabreicht. Aus
5 Tabelle 4 ist ersichtlich, daß 4 Parameter eine statistisch signifikante Verbesserung aufwiesen:

1. Blutviskosität bei standard Hämatokrit bei 0,7 l/s
($p = 0,001$)
2. Plasmaviskosität ($p = 0,05$)
- 10 3. Erythrozytenflexibilität ($p = 0,02$)
4. Gesamtcholesterin im Serum ($p = 0,05$).

15

20

25

30

TABELLE 4

0204987

E + A + HYPOCASTANIE STUDIE RESULTATE

10 000 IE VIT. A + 400 mg VIT. E + 150 mg EXTR. HYPOCAST.
Täglich 2 Kaps.

P A R A M E T E R		BASELINE	NACH 2 WOCHEN
Vollblut	0,7 l/s	24,3 \pm 4,9	22,9 \pm 5,8
viskosität	2,4 l/s	14,0 \pm 2,3	14,1 \pm 2,6
in mPos	94,5 l/s	5,1 \pm 0,6	5,3 \pm 0,6
Blutvisk.	0,7 l/s	24,1 \pm 1,2	22,0 \pm 1,8 ***
bei 45% Hk	2,4 l/s	13,9 \pm 0,7	13,7 \pm 0,9
in mPos	94,5 l/s	5,1 \pm 0,2	5,2 \pm 0,3
Plasma visk. (mPos)		1,25 \pm 0,06	1,23 \pm 0,06 *
Ery. Flexibilität		59 \pm 6	63 \pm 8 **
Ery. Aggregation		10,8 \pm 3,5	10,6 \pm 3,6
Plasma C.O.D. (mmHg)		24,8 \pm 1,4	25,0 \pm 1,8
Leukozyten (10 ³ /ul)		5,6 \pm 1,0	5,4 \pm 1,1
Hämatokrit (%)		44,9 \pm 3,0	44,7 \pm 3,7
Hämoglobin (g/l)		167 \pm 12	166 \pm 18
Erythrozyten (10 ⁶ /ul)		5,2 \pm 0,4	5,3 \pm 0,5
Triglyceride (mg/dl)		129 \pm 31	134 \pm 34
Cholesterin (mg/dl)		148 \pm 32	140 \pm 30 *
LDL (mg/dl)		111 \pm 25	106 \pm 29

Student t-test: * = p < 0,05; ** = p < 0,02; *** = p < 0,01

2 Kapseln, die Venostasin retard enthielten, wurden 10
Probanden für 14 Tage verabreicht. Venostasin retard
enthält 300 mg Extr. Hippocastani und 50 mg Aescin,
während die erfindungsgemäßen Präparate, bestehend aus
5 Vitamin A und E, 150 mg Extr. Hippocastani und 24 mg
Aescin enthielten. Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß
Venostasin retard allein keine hämorheologischen Eigen-
schaften aufweist.

10

15

20

25

30

10 Probanden; 2 x 1 Venostasin retard pro Tag

P A R A M E T E R		BASELINE	NACH 2 WOCHEN
Vollblut	0,7 l/s	23,2 \pm 4,2	24,0 \pm 5,5
viskosität	2,4 l/s	13,5 \pm 2,1	13,8 \pm 2,7
in mPas	94,5 l/s	5,1 \pm 0,5	5,1 \pm 0,7
Blutvisk.	0,7 l/s	24,2 \pm 1,2	24,2 \pm 1,3
bei 45% Hk	2,4 l/s	13,9 \pm 0,7	14,0 \pm 0,7
in mPas	94,5 l/s	5,2 \pm 0,3	5,2 \pm 0,3
Plasma visk. (mPas)		1,25 \pm 0,06	1,26 \pm 0,07
Ery. Flexibilität		54 \pm 5	54 \pm 6
Ery. Aggregation		0,6 \pm 2,4	0,5 \pm 2,1
Plasma C.O.D. (mmHg)		24,8 \pm 1,3	25,1 \pm 1,4
Leukozyten (10 ³ /ul)		5,5 \pm 1,2	5,6 \pm 1,2
Hämatokrit (%)		44,2 \pm 2,6	44,5 \pm 2,9
Hämoglobin (g/l)		164 \pm 11	164 \pm 12
Erythrozyten (10 ⁶ /ul)		5,1 \pm 0,3	5,1 \pm 0,4
Triglyceride (mg/dl)		140 \pm 29	135 \pm 32
Cholesterin (mg/dl)		152 \pm 41	148 \pm 40
LDL (mg/dl)		106 \pm 31	110 \pm 37

Student t-test: keine signifikante Veränderung

5 In einem weiteren Versuch wurden Kapseln verabreicht,
die 400 mg Vitamin E und 100 mg Benzyclanfumarat ent-
hielten. Aus den Tabellen 6 und 7 ist ersichtlich, daß
die Spontanaggregation der Thrombozyten bei Einnahme
von 2 x 400 mg Vitamin E + 2 x 100 mg Benzyclanfumarat
pro Tag in 14 Tagen signifikant abfiel. Aus "Die medi-
zinische Welt" 25.867.869 (1974) ist bekannt, daß die
Einnahme von Benzyclanfumarat allein bei Dosen von 200
bis 400 mg zu keiner thrombozytenaggregationshemmenden
10 Wirkung führt. Dagegen wird bei Kombination von Benzy-
clanfumarat und Vitamin E eine signifikante Verminde-
rung der Thrombozytenaggregation erreicht. Die Vermin-
derung der Thrombozytenaggregation deutet auf thrombo-
seprophylaktische Eigenschaften hin. Weiterhin fiel der
15 Triglyceridwert von $125 \pm 53,7$ auf 102 ± 33 ab. Die
Natriumkonzentration fiel von $141 \pm 2,0$ auf $128 \pm 4,0$
ab. Der Kaliumspiegel wurde nicht signifikant verän-
dert. Ebenso wurden die Werte für Blutbild, Hämatokrit,
Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Cholesterin und Trans-
20 aminasen nicht verändert. Die Ergebnisse können aus den
nachfolgenden Tabellen 6 und 7 entnommen werden.

25

30

T A B E L L E 6

Rheologische Daten 400 mg Vitamin E + Bencyclanfumarat

Erythrozyten- aggregation SEA 35		Erythrozyten- fluidität µl/s		Plasma- viskosität mPa/s		Thrombozytenaggregation spontan		ADP		Collagen	
Akt.	Hkt.	80%	50%	V	./.	S	V	./.	S	V	./.
Hkt.	35%										
1	12,2	9,3	5,56	1,29	7	3	21	3	19	3	7
2	19,3	14,8	4,12	1,34	3	8	15	48	207	80	75
3	19,8	13,2	9,50	1,31	5	5	14	3	17	2	3
4	13,1	13,4	4,20	1,29	3	9	17	12	8	4	9
5	12,9	14,4	5,06	1,27	8	5	40	1	33	2	2
6	9,4	9,5	7,40	1,24	9	3	46	4	37	2	10
7	9,5	6,4	7,20	1,22	2	6	14	15	18	3	11
8	8,3	6,9	6,60	1,22	7	2	34	9	81	6	4
9	12,2	12,0	5,35	1,28	12	4	43	4	41	26	9
10	8,0	7,4	6,40	1,18	10	8	43	4	36	18	5
x	12,5	10,7	6,13	1,26	6,6	5,3	28,7	8,0	6,1	32	7,3
SD	4,2	3,2	1,64	0,05	3,3	2,4	13,6	5,4	4,1	21,5	8,6
									</		

0204987

T A B E L L E 7

Rheologische Daten 400 mg Vitamin E + Bencyclanfumarat

<u>Erythrozyten- aggregation</u> SEA 35		<u>Erythrozyten- fluidität</u> µl/s		<u>Plasma- viskosität</u> mPa/s		<u>Thrombozytenaggregation</u> spontan		<u>ADP</u>		<u>Collagen</u>				
Akt.	Hkt.	80%	50%			V	./.	S	V	./.	S			
	Hkt. 35%													
1	8,0	9,4	10,55	5,28	1,24	11	5	40	6	10	35	5	10	30
2	12,8	13,7	14,67	5,60	1,31	21	34	78	6	9	20	68	77	134
3	17,4	13,0	11,71	5,70	1,34	8	9	16	6	15	25	7	8	56
4	11,4	9,7	8,60	4,20	1,26	10	15	33	9	12	29	11	12	24
5	12,5	14,2	14,31	7,37	1,26	14	5	58	14	4	52	9	4	38
6	12,7	12,2	8,5	4,55	1,23	12	5	64	14	6	48	6	30	5
7	9,4	6,9	17,7	8,93	1,22	12	6	59	6	4	41	6	12	33
8	8,9	6,8	14,02	7,40	1,24	5	13	25	6	16	16	10	23	16
9	11,9	11,1	7,23	3,50	1,19	(65)	4	28	6	6	15	10	1	58
10	8,0	7,0	7,37	3,60	1,15	10	6	40	7	11	40	6	13	21
x	10,6	9,7	11,46	5,6	1,24	11,4	7,4	44	8	9,3	32,1	7,8	12,6	31,2
SD	4,3	4,1	3,6	1,8	0,05	4,4	4,0	19,8	3,3	4,3	13,1	2,2	9,0	17,5

In einem weiteren Versuch wurde die Wirkung einer Kombination untersucht, die aus 500 mg Vitamin E und 300 mg Lecithin bestand. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Hierbei zeigt sich, daß Vitamin E kombiniert mit Lecithin eine starke hämorheologische Wirkung aufweist. Dies ist aus der Veränderung der Plasmaviskosität und der Vollblutviskosität bei niedrigen Schergeschwindigkeiten zu ersehen. Signifikant ist auch die Absenkung des LDL-Spiegels. Dagegen veränderte sich die Erythrozyten-Flexibilität bei diesem Versuch nicht.

TABELLE 8

VITAMIN E + LECITHIN STUDIE

10 Probanden; 2 x (500 mg Vit. E + 300 mg Lecithin) / Tag

P A R A M E T E R		BASELINE	NACH 2 WOCHEN
Vollblut	0,7 l/s	21,6 \pm 4,1	19,8 \pm 2,4 *
viskosität	2,4 l/s	12,7 \pm 2,0	12,4 \pm 1,3
in mPas	94,5 l/s	4,9 \pm 0,5	4,9 \pm 0,4
Blutvisk.	0,7 l/s	24,1 \pm 1,5	21,9 \pm 1,2 ***
bei 45% Hk	2,4 l/s	13,9 \pm 0,9	13,4 \pm 0,9 **
in mPas	94,5 l/s	5,2 \pm 0,3	5,1 \pm 0,3
Plasma visk. (mPas)		1,24 \pm 0,07	1,22 \pm 0,06 **
Ery. Flexibilität		57 \pm 6	58 \pm 5
Ery. Aggregation		9,5 \pm 3,5	9,4 \pm 3,4
Plasma C.O.D. (mmHg)		25,7 \pm 1,3	25,6 \pm 1,1
Leukozyten (10^3 /ul)		5,5 \pm 1,3	5,5 \pm 1,2
Hämatokrit (%)		43,1 \pm 2,8	43,1 \pm 2,1
Hämoglobin (g/l)		160 \pm 10	159 \pm 8
Erythrozyten (10^6 /ul)		5,0 \pm 0,4	5,1 \pm 0,2
Triglyceride (mg/dl)		138 \pm 32	132 \pm 35
Cholesterin (mg/dl)		141 \pm 24	135 \pm 21
LDL (mg/dl)		105 \pm 20	90 \pm 16 *

Student t-test: *p<0,05; **p<0,02; ***p<0,01

Weitere Beispiele der erfindungsgemäß anwendbaren Präparate sind in den folgenden Beispielen zusammengestellt:

B E I S P I E L 2

Kapsel enthaltend

250 mg Nicotinsäure

400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;

150 mg Sojabohnenöl;

B E I S P I E L 3

Kapsel enthaltend

200 mg B-Hydroxyäthyl-rutoside;

300 mg D-alpha-Tocopherolacetat;

180 mg Sojaöl;

B E I S P I E L 4

wie Beispiel 3,

jedoch mit 400 mg D-alpha-Tocopherolacetat anstelle von 300 mg

B E I S P I E L 5

Kapsel. enthaltend

150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin);

300 mg D-alpha-Tocopherol;

150 mg Sojaöl;

(und wird am besten 2 x 2 Kapseln täglich eingenommen)

B E I S P I E L 6

Kapsel enthaltend

300 mg Xantinolnicotinat;

400 mg D-alpha-Tocopherol;

190 mg Sojaöl;

B E I S P I E L 7

Kapsel enthaltend

150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin);

250 mg Vitamin E;

150 mg Sojaöl;

(am besten werden 2 x 2 Kapseln täglich eingenommen)

B E I S P I E L 8

Kapsel enthaltend

5 mg Vitamin B₁;
5 mg Vitamin B₂;
5 mg Vitamin B₆;
200 mg β-Hydroxyäthyl-rutoside;
300 mg Vitamin E;
50 mg Nicotinsäureamid;
200 mg Sojaöl;

B E I S P I E L 9

gemäß Beispiel 8,
jedoch mit 400 mg Vitamin E anstelle von 300 mg. Es wird hier
empfohlen, 2 x 1 Kapsel/Tag (1 nach dem Frühstück und 1 nach-
mittags) einzunehmen.

B E I S P I E L 10

Kapsel enthaltend

100 mg Nicotinsäure;
100 mg Rosskastanienextract (enthalten 16 mg Aescin);
300 mg D-alpha-Tocopherolacetat;
200 mg Sojaöl;
(hier wird bevorzugt 2 x 2 Kapseln täglich)

B E I S P I E L 11

Kapsel enthaltend

200 mg Inositol Nicotinat;
300 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
150 mg Sojaöl;
(es wird hier 3 x 1 Kapsel täglich empfohlen)

B E I S P I E L 12

Kapsel enthaltend

50 mg Procainhydrochlorid;
400 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
150 mg Sojaöl;

B E I S P I E L 13:

Kapsel enthaltend
50 mg Procainhydrochlorid;
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;
5 mg Vitamin B₁;
5 mg Vitamin B₂;
5 mg Vitamin B₆;
150 mg Sojaöl oder Maisöl;

B E I S P I E L 14

gemäß Beispiel 1,
jedoch mit 25 mg Procainhydrochlorid anstelle von 50 mg.
(es wird hier 2 x 1 Kapsel täglich empfohlen)

B E I S P I E L 15

Tropfen enthaltend
100 ml 90 % Äthylalkohol enthalten:
40 g D,L-alpha-Tocopherolacetat;
4,5 g Extract Hippocastani (enthalten 750 mg Aescin);

B E I S P I E L 16

Kapsel enthaltend
1) 4,5 mg entsprechend Dihydroergotoxin-methan-sulphonat;
2) 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;
20 mg Sojaöl

B E I S P I E L 17

Kapsel enthaltend
50 mg Procain-Hydrochlorid;
200 mg Nicotinsäure;
400 mg Vitamin E;
150 mg Maisöl;

B E I S P I E L 18

Kapsel enthaltend

150 mg Bencylan-hydrogenfumarat;
400 mg Vitamin E als D,L-alpha-Tocopherolacetat;
150 mg Sojaöl

B E I S P I E L 19

Kapsel enthaltend

100 mg Bencylanfumarat
400 mg D1-alpha-Tocopherolacetat
150 mg Sojaöl
(es wird 2 x 1 Kapsel täglich empfohlen)

B E I S P I E L 20

Suppositorium enthaltend

450 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
30 mg Nicotinsäurebenzylester
100 mg Diclofenac-Natrium
ad 2,0 g Stadimol

B E I S P I E L 21

wie Beispiel 20,
jedoch mit 25 mg Diclofenac anstelle von 100 mg

B E I S P I E L 22

wie Beispiel 20,
jedoch mit 50 mg Diclofenac anstelle von 100 mg.

B E I S P I E L 23

Suppositorium enthaltend

450 mg D,L-alpha-Tocopherol
20 mg Cetiol (Ölsäureoleylester)
100 mg Zinkoxid
100 mg Diclofenac Natrium
ad 2,0 g Stadimol

B E I S P I E L 24

wie Beispiel 23,
jedoch mit 25 mg bzw. 50 mg Diclofenac

B E I S P I E L 25

Suppositorium enthaltend

400 mg Vitamin E
200 mg β -Hydroxyäthylrutoside
40 mg Cetiol
ad 2,0 g Stadimol

B E I S P I E L 26

Suppositorium enthaltend

350 mg Vitamin E
150 mg Extract Hippocastani (enthält ca. 24 mg Aescin)
ad 2,0 g Stadimol

B E I S P I E L 27

Gemäß Beispiel 26 wurden Suppositorien hergestellt, jedoch mit
300 mg Vitamin E und
200 mg Tri-äthylrutoside
50 mg Indometacin

B E I S P I E L 28

Kapsel enthaltend

Pentoxifyllin	400 mg
Vitamin E	400 mg
Vitamin A Acetat	15.000 I.E.
Sojaöl	120 mg

B E I S P I E L 29

Kapsel enthaltend

Pentoxifyllin	350 mg
Vitamin E	350 mg
Sojaöl	120 mg

B E I S P I E L 30

Kapsel enthaltend

Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat	100 mg
Vitamin E	500 mg
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 31:

Kapsel enthaltend

Cinnarizin	75 mg
Vitamin E	400 mg
Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ zu gleichen Teilen	10 mg
Vitamin B ₁₂	5 mg
Sojaöl	150 mg

(es wird 2 x 1 Kapsel täglich empfohlen)

B E I S P I E L 32

100 ml Tropfen aus Äthylalkohol enthaltend

Cinnarizin	7,5 g
Vitamin E	4,0 g
Vitamin A Palmitat	2,5 Millionen Einheiten

B E I S P I E L 33

Kapsel enthaltend

Xantinolnicotinat	250 mg
Vitamine E (DL-alpha-Tocopherol)	400 mg
Tween 80	80 mg
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 34

1) Kapsel oder Tablette enthaltend

Dihydroergotoxinmethansulphonat 1,5 g
aus (0,5 g Dihydroergocristinmethansulphonat)
0,5 g Dihydroergocorninmethansulphonat
0,333 mg alpha-Dihydroergocryptinmethansulphonat
0,167 mg B-Dihydroergocryptinmethansulphonat)

2) Kapsel enthaltend 400 mg Vitamin E
400 mg Lecithin + 40 mg Sojaöl

B E I S P I E L 35

Kapsel enthaltend

B-Pyridyl-carbinol-tartrat	360 mg
entspricht 150 mg Pyridylcarbinol	
D-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 36

Kapsel enthaltend

D,L-alpha-Tocopherol	400 mg
B-Hydroxyäthylrutosid	300 mg
Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 37

Kapsel enthaltend

Ginkoflavonglykoside	3,0 mg
Vitamin E D,L-alpha-Tocopherolacetat	300 mg
Sojaöl	100 mg

B E I S P I E L 38

Kapsel enthaltend	
Nicotinsäure	300 mg
Vitamin E	400 mg
Vitamin A Palmitat	15.000 I.E.
Cetiol	20 mg
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 39

Kapsel enthaltend	
D,L-alpha-Tocopherolacetat	200 mg
B-Hydroxyäthylrutosid	300 mg
Diclofenac Natrium	100 mg
Sojaöl	120 mg

B E I S P I E L 40

Kapsel enthaltend	
Dl-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
B-Hydroxyäthylrutosid	200 mg
Diclofenac	25 mg (50 mg)
Sojaöl	120 mg

(es wird mindestens 2 x 1 Kapsel täglich empfohlen)

B E I S P I E L 41

Kapsel enthaltend	
Pentoxifyllin	400 mg
Vitamin E D,L-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
Tween 80	10 mg
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 42

Kapsel enthaltend

Bamethansulfat	25 mg
D,L-alpha-Tocopherolacetat	250 mg
Vitamin A Palmitat	10.000 I.E.
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 43

Kapsel enthaltend

Vincamin	30 mg
Vitamin E D,L-alpha-Tocopherol- acetat	400 mg
Vitamin A Palmitat	30.000 I.E.
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 44

Gem. Beispiel 43,
jedoch ohne Vitamin A.
(es wird hier ebenfalls 2 x 1 Kapsel täglich empfohlen)

B E I S P I E L 45

Kapsel enthaltend

100 mg Indometacin
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
300 mg Lecithin
40 mg Sojaöl

B E I S P I E L 46

Gem. Beispiel 45
jedoch mit 25 mg bzw. 50 mg Indometacin

B E I S P I E L 47

Kapsel enthaltend

Vitamin E D,L-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
Sojalecithin	200 mg
Sojaöl	120 mg
Tween 80	8 mg

B E I S P I E L 48:

Kapsel enthaltend	
Dl-alpha-Tocopherolacetat	500 mg
Sojalecithin 45 %	300 mg
Sojaöl	150 mg

(es wird empfohlen, 2 x 1 Kapsel täglich einzunehmen)

Die Kapseln beeinflussen das Cholesterin, Lipoprotein und Fett bzw. Stoffwechsel überraschenderweise positiv, insbesondere in Gegenwart von 200 mg Troxyrutin oder anderen durchblutungsfördernden Mitteln.

B E I S P I E L 49

Kapsel enthaltend

Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat	10 mg
Vitamin E (D-alpha-Tocopherol-Konzentrat)	500 mg
Sojalecithin	25 mg
Sojaöl	150 mg

B E I S P I E L 50

Gem. Beispiel 49,

jedoch mit 400 mg Vitamin E Dl-alpha-Tocopherolacetat und 300 mg Sojalecithin 45 %.

(es wird empfohlen, 2 x 1 Kapsel täglich zu den verschiedenen Mahlzeiten einzunehmen)

B E I S P I E L 51

Kapsel . enthaltend

Cinnarizin	75 mg
Vitamin E-D-alpha-Tocopherol- acetat	400 mg
Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ zu gleichen Teilen	10 mg
Vitamin B ₁₂	5 g
Sojaöl	100 mg
Sojalecithin	280 mg

B E I S P I E L 52

100 ml Tropfen aus Äthylalkohol enthaltend

Cinnarizin	7,5 g
Vitamin E	4,0 g
Vitamin-A-Palmitat	2,5 Millionen Einheiten
Lecithin	2,5 g

B E I S P I E L 53

Kapsel . enthaltend

Xantinolnicotinat	500 mg
Vitamin E (D,L-alpha-Toco- pherol)	400 mg
Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.
Tween 80	20 mg
Sojaöl	150 mg
Sojalecithin	25 mg

B E I S P I E L 54

Tropfen in 100 ml Äthylalkohol

Dihydroergotoxinmethansulphonat 1,6 g
aus

(0,5 g Dihydroergocristinmethan-
sulphonat

0,5 Dihydroergocorninmethan-
sulphonat)

333 mg alpha-Dihydroergocryptinmethansulphonat
 167 mg B-Dihydroergocryptinmethansulphonat)
 Vitamin E (DL-alpha-Tocopherolacetat) 3,5 g
 Vitamin-A-Palmitat 1,5 Millionen Einheiten
 Sojalecithin 3,5 g

B E I S P I E L 55

Kapsel enthaltend

B-Pyridil-carbinol-tartrat	360 mg
entspricht 150 mg Pyridylcarbinol	
D-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
Vitamin-A-Palmitat	10.000 I.E.
Sojaöl	100 mg
Sojalecithin	150 mg
Tween 20	6 mg

B E I S P I E L 56

Kapsel enthaltend

DL-alpha-Tocopherol	400 mg
B-Hydroxyäthylrutosid	300 mg
Indometacin	50 mg
Sojaöl	100 mg
Sojalecithin	250 mg

B E I S P I E L 57

Kapsel enthaltend

Ginkoflavonglykoside	3,0 mg
Vitamin E Dl-alpha-Tocopherolacetat	300 mg
Sojaöl	100 mg
Sojalecithin	200 mg

B E I S P I E L 58 :

Kapsel enthaltend	
Nicotinsäure	300 mg
Vitamin E	400 mg
Vitamin-A-Palmitat	15.000 I.E.
Cetiol (Oleylsäureester)	10 mg
Sojaöl	100 mg
Sojalecithin	50 mg

B E I S P I E L 59

Kapsel enthaltend	
D-alpha-Tocopherol	200 mg
Lecithin	500 mg
Sojaöl	180 mg
Tween 80	10 mg

(hier wie empfohlen, eine zweite Troxirutin-Kapseln 200 mg einzunehmen - 2 x 2 Kapseln täglich -)

B E I S P I E L 60

Kapseln wie obige beiden Beispiele, jedoch mit D,L-alpha-Tocopherol-Acetat anstelle von D-alpha-Tocopherol.

B E I S P I E L 61

Kapsel enthaltend	
D-alpha-Tocopherol	400 mg
Lecithin	400 mg
Sojaöl	200 mg
Tween 80	15 mg

B E I S P I E L 62

Kapsel enthaltend	
Dl-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
B-Hydroxyäthylrutosid	200 mg
Sojalecithin 45 %	300 mg
Sojaöl	80 mg

B E I S P I E L 63:

Kapsel enthaltend	
Dl-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
Bencylanfumarat	100 mg
Sojalecithin 45 %	300 mg
Sojaöl	50 mg

Die Beispiele, die einen hohen Gehalt an Lecithin und Vitamine haben, beeinflussen das Cholesterin und Lipid bzw. Fettstoffwechsel günstig.

B E I S P I E L 64

Kombipackung:

Kapsel enthaltend

1) D-alpha-Tocopherolkonzentrat	200 mg
Ascorbinsäure	500 mg
Sojaöl	150 mg
Sojalecithin	10 mg

2) Kapsel enthaltend

Troxyrutin	300 mg
Sojaöl	150 mg

2 x 2 Kapseln täglich erhöht die Immunität gegen Infektionen und Viruserkrankungen.

B E I S P I E L 65

Kapsel enthaltend

1) D-alpha-Tocopherolkonzentrat	400 mg
Vitamin C	300 mg
Sojaöl	150 mg

2) Kapsel enthaltend

Bencylanfumarat	100 mg
Sojaöl	180 mg

B E I S P I E L 66

Kapsel enthaltend

1) Dl-alpha-Tocopherolacetat	300 mg
Vitamin C	400 mg
Sojaöl	

- | | |
|-------------------|--------|
| 2) Pentoxyphyllin | 400 mg |
| Sojaöl | 200 mg |

Es wird empfohlen, 2 x 2 Kapseln täglich einzunehmen. Diese Kapseln erhöhen ebenfalls die Zellen des Immunsystems gegen Infektions- und Viruserkrankungen.

B E I S P I E L 67

Gem. Beispiel 66,
jedoch anstelle von Penox^toxyphyllin-Kapseln wurde 300 mg-Kapseln extract Hippocastani verwendet.

In allen Beispielen wurde Sojaöl zwischen 50 und 200 mg pro Kapsel zugesetzt. Es können auch andere neutrale Öle wie Olivenöl, Rüböl etc. verwendet werden.

B E I S P I E L 68

Kombipackung enthält:

- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| 1) Kapsel oder Tablette | microverkapselt enthaltend |
| Acetylsalicylsäure | 400 mg |
| 2) Vitamin E | 400 mg |
| Lecithin | 300 mg |
| Sojaöl | 50 mg |

B E I S P I E L 69

- | | |
|----------------------|--------|
| Kapsel enthaltend | |
| Acetylsalicylsäure | 300 mg |
| Vitamin E - succinat | 300 mg |

B E I S P I E L 70

Kombipackung

Kapsel enthaltend

- | | |
|------------------------|--------|
| 1) Acetylsalicylsäure | 250 mg |
| 2) Hydroxyäthylrutosid | 200 mg |
| Vitamin E | 400 mg |
| Sojaöl | 50 mg |

B E I S P I E L 71

Kombipackung enthält:

- 1) Kapsel oder Tablette enthaltend
Acetylsalicylsäure 500 mg
Kapsel enthaltend
- 2) β -Hydroxyäthylrutosid 200 mg
Vitamin E 400 mg
Sojaöl 50 mg

B E I S P I E L 72

Kombipackung enthält:

Kapsel A enthaltend
600 mg Vitamin E
100 mg Sojabohnenöl

Kapsel B enthaltend
1,5 mg Dihydroergotoxinmethansulphat
75 mg Glykol

B E I S P I E L 73

Kombipackung enthält:

Kapsel A enthaltend
800 mg Vitamin E
150 mg Sojaöl

Kapsel B oder Tablette enthaltend
600 mg Pentoxyphyllin in Retard Form

B E I S P I E L 74

Kombipackung enthält:

Kapsel A enthaltend

1 g dl-alpha-Tocopherolacetat

150 mg Sojaöl

Dragees B enthaltend

300 mg Troxyrutin in Retardform

B E I S P I E L 75

Kapsel enthaltend

200 mg Vitamin E

300 mg β -Hydroxyäthylrutosid

150 mg Sojaöl

Beispiel 76

Kapsel enthaltend

400 mg Peracetam

400 mg D1-alpha-Tocopherolacetat

150 mg Sojaöl

50 mg Sojalecithin

Beispiel 77 Kapsel enthaltend

300 mg Peracetam

400 mg D-alpha-Tocopherol Konzentrat

200 mg B-Hydroxyäthylrutosid

150 mg Sojaöl

50 mg Sojalecithin

Beispiel 78

Kombipackung enthält:

A Kapsel enthaltend

400 mg Peracetam

400 mg Vitamin E

130 mg Rüböl

40 mg Hydriertes Sojabohnenöl

10 mg Sojalecithin

B Kapsel enthaltend

1,5 mg Dihydroergotoxinmethansulphonat-Gemische

50 mg Sojaöl

100 mg Sojalecithin

B E I S P I E L 79

Kapsel enthaltend

350 mg Peracetam

400 mg D1-alpha-Tocopherolacetat

70 mg Cinnarizin

100 mg Sojaöl

50 mg Hydriertes Sojaöl

30 mg Sojalecithin

B E I S P I E L 80

Kombipackung aus:

Kapsel A enthaltend

600 mg Peracetam

150 mg Sojabohnenöl

50 mg Sojalecithin

Kapsel B enthaltend

400 mg D1-alpha-Tocopherolacetat

250 mg Nicotinsäure

100 mg Sojaöl

Beispiel 81

Kapsel enthaltend

200 mg Vitamin E

30 mg Fruct. Crataegus sicc. stand. auf palycyamidem 1,5 mg

250 mg Lecithin min. 45%

100 mg Sojaöl

Es wird hier empfohlen 3 x 2 bzw. 2 x 2 Kapseln Täglich einzunehmen

Beispiel 82

Kombipackung, Kapsel enthaltend

1. 60 mg Fruct. Crataegus sicc. stand. auf palycyamidem 3 mg

200 mg Vitamin E

100 mg Sojaöl

Kapsel enthaltend

2. 200 mg Vitamin E

500 mg Sojalecithin

100 mg Sojaöl

Beispiel 83

Kapsel enthaltend

400 mg Calciumdobisilat

400 mg Vitamin E

50 mg Sojaöl

Beispiel 84

Kapsel A enthaltend

400 mg Calciumdobisilat

400 mg Lecithin mit 45%

50 mg Sojaöl

Kapsel B enthaltend

200 mg Troxirutin

400 mg Vitamin E

Beispiel 85

Kombipackung enthaltend:

Kapsel A enthaltend

500 mg Calciumdobisilat

300 mg Lecithin 45%

50 mg Sojaöl

Kapsel B enthaltend

400 mg Vitamin E

200 mg Lecithin mind. 45%

50 mg Sojaöl

B E I S P I E L 86

Kapsel A enthaltend
400 mg Peracetum

150 mg Sojaöl

50 mg Sojalecithin

Kapsel B enthaltend

400 mg D1-alpha-Tocopherolacetat

150 mg extract Hippocastani

B E I S P I E L 87

Kapsel aus

60^{mg} Fructus crategus siccatus

400 mg D1-alpha-Tocopherolacetat

150 mg extract Hippocastani

150 mg Sojaöl

10 mg Tween 80

Beispiel 88

- 46 -

0204987

Kapsel aus:

60 mg Fructus Crataegus siccatus stand. auf palycyasidem 3 mg
400 mg D α -Tocopherolacetat
150 mg Sojaöl
50 mg Sojalecithin (2 x 1 Kapsel täglich)

Beispiel 89

Kapsel aus

60 mg Fruct. Crataegus sicc. standardisiert auf palycyamidem 3 mg
400 mg D α -Tocopherol Konzentrat
200 mg β -Hydroxyäthylrutosid
150 mg Sojaöl
50 mg Sojalecithin (2 x 1 Kapsel täglich)

Beispiel 90

Kombipackung enthält:

Kapsel A enthaltend

50 mg Weißdorn Fruct. Crataegus Sicc. standardisiert auf palycyamidem 2,5 mg
300 mg Vitamin E
130 mg Rüböl
40 mg Hydriertes Sojabohnenöl
10 mg Sojalecithin

Kapsel B enthaltend

1,5 mg Dihydroergotoxinmethansulphonat-Gemische
50 mg Sojaöl
250 mg Sojalecithin

Beispiel 91

Kapsel enthaltend

40 mg Fruct. Crataegus sicc. stand. auf palycymidem 2,5mg
400 mg D α -Tocopherolacetat
70 mg Cinnarizin
100 mg Sojaöl
50 mg Hydriertes Sojaöl
30 mg Sojalecithin

Beispiel 92

Kombipackung aus:

Kapsel A enthaltend

60 mg Fruct. Crataegus sicc. stand. auf palycyamidem 3 mg
150 mg Sojabohnenöl

50 mg Sojalecithin

Kapsel B enthaltend

400 mg D α -Tocopherolacetat
100 mg Bencyclanfumarat
100 mg Sojaöl

Beispiel 93

Kombipackung enthält:

Kapsel enthaltend

400 mg Vitamin E

400 mg Sojalecithin 45%

70 mg Sojabohnenöl

Kapsel enthaltend

60 mg Fruct. Crataegus Sicc. stand. auf palycyaniden 3 mg

300 mg B-Hydroxyäthylrutosid

100 mg Sojaöl

Derartige Produkte welche hohe Anteile an Lecithin haben, beeinflussen den Lipid- Cholesterinwechsel sehr positiv, welche bei Herzerkrankungen von großer Bedeutung sind.

Die Einnahme der beiden Kapseln erfolgt gleichzeitig 2 bis 3 mal Täglich.

Beispiel 94

Kapsel enthaltend

30 mg Fruct. Crataegus sicc. stand. auf palycyaniden 1,5 mg

150 mg Troxirutin

200 mg Vitamin E

300 mg Sojalecithin .

100 mg Sojaöl

Es wird bei dieser Kapsel empfohlen 2 x 2 Kapsel bis 3 x 2 Kapseln Täglich einzunehmen, um die Lipid und Cholesterinstoffwechsel günstig zu beeinflussen.

B e i s p i e l 95

Kombipackung enthält:

Kapsel enthaltend

60 mg Fruct. Crataegus sicc. stand. auf palycyaniden 3 mg

200 mg Vitamin E

100 mg Sojaöl

Kapsel enthaltend

300 mg Extrct. Hippocastani

200 mg Vitamin E

150 mg Sojaöl

Es wird hier empfohlen von dieser Kapsel 2 x 2 bzw. 3 x 2 Kapseln Täglich einzunehmen.

Beispiel 96

Kapsel aus:

400 mg Peracetam
400 mg Dl-alpha-Tocopherolacetat
150 mg Sojaöl
50 mg Sojalecithin

B e i s p i e l 97

Kapsel enthaltend
300 mg Peracetam

400 mg D-alpha-Tocopherol Konzentrat
200 mg B-Hydroxyäthylrutosid
150 mg Sojaöl
50 mg Sojalecithin

Beispiel 98

Kombipackung enthält:

Kapsel A enthaltend

400 mg Peracetam
400 mg Vitamin E
130 mg Rüboöl
40 mg Hydriertes Sojabohnenöl
10 mg Sojalecithin

Kapsel B enthaltend

1,5 mg Dihydroergotoxinmethansulphonat-Gemische
50 mg Sojaöl
100 mg Sojalecithin

B e i s p i e l 99

Kapsel enthaltend
350 mg Peracetam

400 mg Dl-alpha-Tocopherolacetat
70 mg Cinnarizin
100 mg Sojaöl
50 mg Hydriertes Sojaöl
30 mg Sojalecithin

B e i s p i e l 100

Kombipackung aus:

Kapsel A enthaltend
600 mg Peracetam

150 mg Sojabohnenöl
50 mg Sojalecithin

Kapsel B enthaltend
400 mg Dl-alpha-Tocopherolacetat
250 mg Nicotinsäure
100 mg Sojaöl

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur Verbesserung der Eigenschaften des Blutes, dadurch gekennzeichnet, daß es 150 bis 1000 i.E. Vitamin E pro Darreichungsform und gegebenenfalls Vitamin A, C und/oder Vitamine der B-Reihe, durchblutungsfördernde Mittel und/oder gefäßerweiternde Mittel sowie gegebenenfalls Schmerzmittel, Antiphlogistika und/oder Antirheumamittel sowie übliche Hilfsstoffe und Emulgatoren enthält.
5
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 300 bis 600 i.E., vorzugsweise 400 bis 600 i.E. Vitamin E pro Darreichungsform enthält.
10
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als durchblutungsfördernde Mittel Cinnarizin, Vincamin, Bamethansulfat, Extr. Hippocastani, Weißdorn, Peracetam, Nicergolin, Buflomedil, Flunarizin, Bencyclanhydrogenfumarat, Dihydroergotoxinmethansulphonat, β -pyridylcarbinaol, Ginkoflavonglykoside, β -Hydroxyäthylrutosid, Calciumdobesilat und Pentoxiphyllin eingesetzt werden.
15
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Schmerzmittel Acetylsalicylsäure, Dichlofenac, Pyrazolon und dessen Derivate, Phenacetin, Paracetamol und dessen Derivate eingesetzt werden.
20
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es 20 bis 70 Gew.-% Lecithin enthält.
25
- 30

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es 200 bis 600 mg Nicotinsäure in Kombination mit 300 bis 600 i.E., vorzugsweise 400 bis 500 i.E. Vitamin E pro Darreichungsform enthält.
- 5
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es 150 bis 800 mg, vorzugsweise 400 bis 600 mg Pentoxyphyllin in Kombination mit 300 bis 600 i.E., vorzugsweise 400 bis 500 i.E. Vitamin E pro
- 10 Darreichungsform enthält.
8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es 15 bis 90 mg, vorzugsweise 20 bis 70 mg Weißdornwirkstoffe enthält.
- 15
9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es 300 bis 700 mg Calciumdobesilat pro Darreichungsform enthält.
- 20 10. Verwendung der Kombination nach den Ansprüchen 1 bis 9 zur Herstellung von Mitteln zur Verbesserung der Eigenschaften des Blutes, insbesondere der Fließeigenschaften, der Immunabwehr, der Durchblutung der Peripherie der Augen, des Mittelohres, des Herzens und des Cerebrums
- 25 sowie zur Behandlung abnormaler Vergrößerungen der Zellen und von Tumoren.
- 30

0204987



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 6589

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
P,X	EP-A-0 151 987 (ISMAIL, ROSHDY, DR.) * Seite 44, Zeilen 4-32, Ansprüche 16-20 *	1-10	A 61 K 31/355 A 61 K 45/06
P,X	EP-A-0 158 090 (ISAMIL, ROSHDY, DR.) * Seite 49, Zeilen 1-10, Anspruch 1 *	1-10	
X	UNLISTED DRUGS, Band 28, Nr. 7, Juli 1976, Seite 119, Chatham, N.J., US; * Seite 119-n, "Parieval" *	1-10	
X,Y	ROTE LISTE, 1984, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE; * Nr. 83 120, "Eusovit 300" *	1-10	
Y	UNLISTED DRUGS, Band 32, Nr. 5, Mai 1980, Seite 73, Chatham, N.J., US; * Seite 73-1, "Otomin" *	1-10	A 61 K
Y	UNLISTED DRUGS, Band 34, Nr. 3, März 1982, Seite 43, Chatham, N.J., US; * Seite 43-d, "Protecor" *	1-10	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 26-08-1986	Prüfer BRINKMANN C.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1503 03 82



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0204987

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 6589

Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Y	ROTE LISTE, 1980, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE; * Nr. 67 131 B, "Antimyopikum" *	1-10	
Y	ROTE LISTE, 1976, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE; * Nr. 36 033 B, "Duraskleral" und Nr. 36 035 B, "Ergentilen Kapseln" *	1-10	
Y	ROTE LISTE, 1971, Seite 168, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE; * Seite 168, "Biolecit" *	1-10	
Y	ROTE LISTE, 1971, Seite 401, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE; * Seite 401, "Essaven Tropfen" *	1-10	
Y	ROTE LISTE, 1961, Seite 1012, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE; * Seite 1012, "Venetten - Salbe 'Fischer' " *	1-10	
Y	DICTIONNAIRE VIDAL, 1974, Seite 145, O.V.P., Paris, FR; * Seite 145, "Aterlys" *	1-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 26-08-1986	Prüfer BRINKMANN C.
<div><div><div>EPA Form 1503 03 82</div><div>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</div><div>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</div><div>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</div><div>A : technologischer Hintergrund</div><div>O : nichtschriftliche Offenbarung</div><div>P : Zwischenliteratur</div><div>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</div></div><div><div>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</div><div>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</div><div>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</div><div>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</div></div></div>			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0204987

Nummer der Anmeldung

EP 86 10 6589

Seite 3

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE																	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)														
Y	DICTIONNAIRE VIDAL, 1961, Seite 1824, O.V.P., Paris, FR; * Seite 1824, "Veinosédal P Vitaminé E" * -----	1-10															
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)														
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt																	
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 26-08-1986	Prüfer BRINKMANN C.														
<table border="0"><tr><td>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</td><td>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</td><td>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A : technologischer Hintergrund</td><td></td></tr><tr><td>O : mündliche Offenbarung</td><td>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr><tr><td>P : Zwischenliteratur</td><td></td></tr><tr><td>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td></td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	A : technologischer Hintergrund		O : mündliche Offenbarung	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument																
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument																
A : technologischer Hintergrund																	
O : mündliche Offenbarung	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																
P : Zwischenliteratur																	
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze																	

A3

Ismail, Roshdy

EP 0 204 987

Filing Date: 5-15-86

Publ.: 12-17-86

Priority: 5-29-85 DE 3519165

6-20-85 DE 3521981

7-30-85 DE 3527193

8-16-85 DE 3529401

10-23-85 DE 3537692

Title: Vitamin - E -containing agent for the improvement of blood characteristics

The present invention relates to a vitamin-E-containing agent for the improvement of blood characteristics, particularly flow properties, immune defenses, perfusion of the periphery of the eye, the middle ear, the heart and the cerebrum, as well as for the treatment of abnormal enlargements of cells and tumors.

Vitamin E is known as an antioxidant and as a protective vitamin for phospholipids of the cell membrane (Lucy Ann. N.Y. Academy of Science 203, 1972, page 4.) It is furthermore known that Vitamin E is effective in closing a membrane (F. Mittelbach and G. Bodechtel, Münchner Medizinische Wochenschrift 110, 1968, 36, 1988 - 1993). In animal experiments and clinical tests, it was furthermore shown that anemia results from a lack of vitamin E. Administration of large doses of vitamin E achieved normalization of the hemolysis of erythrocytes (William J. Darbey Vitamin Horm., 26 (50), pp. 685 - 704, 1968, and Phelps DL Pediatrics 63 (6), pp. 933 - 935, 1079.) It is known from these references that administering 200 to 800 mg vitamin E over a time span of 1 to 4 days significantly improves the hemolysis of erythrocytes.

Vitamin E has been used moreover in treating sickle-cell anemia (Natt CL. clin. 33, pp. 968 - 971, 1980; Natt CL Am. J. clin. nutr. 32, pp. 1359 - 1362, 1979 and Gawlik G. M. Fed. Proc. 35 (3), page 252, 1976.)

In addition, vitamin E was successfully used in a daily dose of 750 g in Thalassemia patients (Kahane I ISR. J. Med. 12 (1), pp. 11 - 15, 1976.)

Vitamin E also was successfully used in the treatment of acute hepatitis and alcoholic hepatitis (Yoshiakawa T., Takemura S., Kato H. et al., Japan J. Gastroent, 74/7, pp. 732 - 739, 1977.) Finally, patients suffering from anemia

due to lack of iron were treated with vitamin E. This achieved an improvement and normalization of lipid metabolism in bone marrow (Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan.)

It was now surprisingly found that vitamin E in combination with vasodilating and/or perfusion-promoting agents can improve the characteristics of blood, particularly the flow properties.

Subject of the present invention therefore is an agent for improving the characteristics of blood, characterized in that it contains 150 to 1000 I.U. vitamin E per dose and possibly vitamin A, C and/or vitamins of the B-series, perfusion-promoting and/or vasodilating agents as well as on occasion analgesics, antiphlogistics and/or anti-arthritis agents as well as commonly used aids and emulsifiers. Surprisingly, the effectiveness of vitamin E is raised considerably in the combinations of the invention, so that the time of treatment is shortened. Due to the synergism, disease symptoms are reduced more rapidly than when vitamin E is given by itself.

Due to improved blood characteristics, especially in its flow properties, immune defenses, perfusion of the periphery of the eye, the middle ear, the heart and the cerebrum are improved. The agents of the invention similarly are suited to treating abnormal enlargements of cells and tumors. In particular, pains, migraines and also menstrual discomforts can be overcome.

Vitamin E is used in a concentration of 300 to 600 I.U. per dose. Here, 1 I.U. corresponds to 1 mg synthetic vitamin E, while 1.5 I.U. is to be held equal to 1 mg natural vitamin. One preferably uses according to the invention 400 to 600 I.U. vitamin E per dose. Typical combination preparations containing 400 and 500 mg vitamin E. Especially in combinations with nicotinic acid and its derivatives, doses of 300 to 500 mg vitamin are used per formula taken. In so far as in the past at various times small amounts of only 40 mg vitamin E have been used in combination preparations, these preparations were certainly without effect due to low dosage since large fractions are destroyed by stomach acid and thus lose their effectiveness (Arthur Vogelsang in Angiology 21, pp. 275 - 279, 1970.)

Vitamin E can be used in the form of esters of natural or synthetic origin as well as in the form of free tocopherol. Suitable for the combination preparations of the invention are the perfusion-promoting agents extr. hippocastani, Cinnarizine, Vincamine, pentoxifylline, bamethane sulfate, peracetam, calcium dobesilate, hawthorn or its extract, Buflomedil, Flumarizin, Bencyclane hydrogen fumarate, dihydroergotoxine methane sulfonate, β -pyridylcarbinol, Ginkoflavon glucoside, β -hydroxyethylrutoside and Nicergolin. Pentoxifylline is used in amounts of 150 to 800 mg, preferably 400 to 600 mg. Nicotinic acid is contained in the preparations of the invention in amounts of 200 to 600 mg in combination with 300 to 600 I.U., preferably 400 to 500 I.U. vitamin E. Besides the perfusion-promoting and vasodilating agents listed above, other similar products can also be used. One thus may use vasodilating local anesthetics such as procaine or procaine hydrochloride.

Furthermore, the preparations of the invention may contain pain killers, antiphlogistics and/or anti-arthritis agents. Analgesics may be acetylsalicylic acid, Diclofenac, Pyrazolon and its derivatives, phenacetin, Paracetamol and its derivatives.

In addition to vitamin E, further vitamins may be used. In particular, the preparations of the invention can contain vitamin A and vitamin C as well as the vitamins of the B-series. Vitamin A can be used in the form of vitamin-A palmitate, vitamin-C acetate as well as further esters of vitamin A or in the form of beta-carotene. Vitamin A should be added in such amounts that the maximum daily dose of 50,000 I.U. is not exceeded. That is to say that if material is to be administered twice a day, the doses must lie between 15,000 and 25,000 I.U. per case. Combinations according to the invention with vitamins A and E improve particularly perfusion of the extremities, the periphery of the eye, the inner ear and the cerebrum.

The effectiveness of vitamins A and E with these indications is especially surprising and opens further new areas of application for these vitamins.

The agents of the invention contain the usual carrier and auxiliary materials in addition to the active ingredients and vitamin E.

Furthermore, emulsifiers are added to the preparations of the invention. It was surprisingly found that already small amounts of 1% emulsifier suffice to prevent lump formation. The active ingredients are better dispersed or suspended in the aqueous medium. This has the advantage that absorption by the intestine is facilitated. A larger amount of emulsifier is therefore not required. As a rule, 0.1 to 5% emulsifier suffice to prevent lump formation. One may also add up to 10% emulsifier, but then runs the risk that such amounts of auxiliary materials produce side effects, especially if the medication is taken over a longer time span.

The usual emulsifiers may be added. Especially suitable are Tween 20, Chremophore, aliphatic alcohols and partially esterified triglycerides. One prefers for the present invention Tween 20 and Cetiol. It was found especially with these two emulsifiers that adding 10% emulsifier does not essentially improve emulsification as compared with the addition of 5% emulsifier.

One may further use as emulsifier lecithin in concentrations of 1 to 20%. This favors especially the resorption of vitamins A and E.

Adding about 1% conventional emulsifier, for instance Tween 80 enhances the miscibility of lecithin with the two vitamins mentioned above and prevents lumping. Especially advantageous for resorption is the use of a combination of 1% Tween and 1 to 20% lecithin. One may similarly use 1% Cetiol, oleyl acid ester or Chremophore. As a lecithin preparation, one prefers soy lecithin.

Lecithin can also be used in large quantities of up to 70%. In the range of 20 to 70%, however, lecithin functions not as an emulsifier but as an active ingredient.

Because vitamin E is liquid at the usual temperatures, a soft gelatin capsule stands out as the application form of choice. The other ingredients are entered

into the soft gelatin capsule in a known way in vitamin E as well as, if desired, in a thin neutral oil. Vitamin E can also be given in a solid form, for instance as vitamin E succinate, in hard gelatin capsules or in tablets or dragees. Treatment with suppositories containing vitamin E also was successful. In the manufacture of suppositories, the usual auxiliary and carrier materials can be used. One uses as analgesics especially Mefenaminic acid, Diclofenac, Flufenaminic acid, Ibuprofen, Indomethacin, Niflusminic acid and triaprofenic acid. The advantage of using suppositories lies in the fact that vitamin E cannot be destroyed by stomach acid.

The preparations of the invention can also be used in the form of solutions.

In particular, one may consider alcohol solutions or other suitable solvents. In this case, the agents of the invention are suitable for injection. The preparations can also be administered in the form of droplets.

The synergism of the preparations of the invention especially enhances cell functions and closes the cell membrane. This effect leads to healing for various diseases. Among these are in particular diseases springing from a lack of perfusion and from cell defects. Thus, for instance, administering the preparations of the invention improves the immune system of the cells. As a result, one may treat with the preparations of the invention diseases which derive from a feeble immunity. The agents of the invention are especially suitable to preventive treatment of immune-deficiency diseases such as AIDS. In the same way, various infectious diseases such as colds can be prevented.

The combinations of the invention furthermore improve the perfusion of arteries, for instance perfusion of the extremities, the periphery of the eye, the inner ear and the cerebrum. If one furthermore adds to the preparations of the invention dimethylaminoethanol and its derivatives or salts, perfusion of the brain, stimulation of the central nervous system and powers of concentration are enhanced. This effect of vitamin E in the combination preparations of the invention also is surprising; it affords completely new areas of application for vitamin-E preparations. Among these are in particular vascular diseases such as

vein inflammations (thrombophlebitis, varicophlebitis, thrombophlebitis migrans, thrombophlebitis saltans.)

The agents of the invention can furthermore be applied in post-operative thromboembolism prophylaxis. One here achieves a reduction in post-operative thromboses and embolisms, especially in combination with low-dose heparin. In addition, with help of the preparations of the invention the spontaneous course or the progression of arterial-closure diseases can be influenced. This way, one may in advance prevent recidivism after percutaneous catheter recanalization and after vascular-surgical interventions..

A further application area of the preparations of the invention is the cerebral vessel closure (brain infarct.) For this reason, the agents are suitable for stroke prophylaxis by treating the pathognomic (characteristic) precursor stadia of TIAs (transitory ischemic attacks = passing neurological weakening on one side of the body) or PRINDs (prolonged ischemic neurological deficiencies = prolonged temporary neurological weaknesses.) Beside this, the agents of the invention can also be applied in the prophylaxis of a heart infarct. In this case the effectiveness of the agents is based primarily on their reducing the risk of further coronary thromboses after a heart infarct is overcome.

No lastly, the products of the invention can be used especially in their combination with anti-phlogistic and analgesic agents to reduce severe pain. One may here consider as analgesics in particular acetylsalicylic acid, phenacetin, propyphenanzon, Indomethacin and Diclofenac. In the production of capsules, acetylsalicylic acid can for instance be used in the microencapsulated form.

One may, however, use as fillers or dissolving agents also use neutral oils, for instance soy oil or fatty acid glycerides, fatty alcohols, fatty acids, esters etc. This causes a delayed liberation of acetylsalicylic acid, so that microencapsulation of acetylsalicylic acid can be dispensed with.

The following examples further clarify the effects of the preparations of the invention.

Example 1

It was tested in one experiment in how far an administration of vitamin E in combination with perfusion-promoting agents improves the blood characteristics in comparison with administration of pure vitamin E.

2 Capsules containing 200 mg Troxerutin + 400 I.U. vitamin E + 10,000 I.U. vitamin A were given for two weeks to 10 healthy test subjects. Results are found in Tables 1', 1a and 2. In particular 5 (sic) parameters indicate a significant improvement:

1. Blood viscosity at native hematocrit at 0.7 sec^{-1} shear rate ($p = 0.05$)
2. Blood viscosity at standard hematocrit at 0.7 sec^{-1} shear rate ($p = 0.001$)
and 2.4 sec^{-1} ($p = 0.05$)
3. Erythrocyte flexibility ($p = 0.001$)
4. Low-density lipoprotein ($p = 0.02.$)

Hematocrit and colloid-osmotic pressure remained unchanged. This means that the rheological effects reflect qualitative change in the cell membrane (flexibility and adhesiveness = low-shear viscosity.)

The erythrocyte flexibility is increased also by the sole administration of vitamin E (see Table 1), whereas only in combination with the perfusion-promoting agent β -hydroxyrutoside 5 further parameters of the blood are improved. The role of erythrocyte flexibility in tissue perfusion may be explained as follows: rigid erythrocytes block the capillaries and cause a functional shunt-flow. The erythrocyte adhesiveness has the following function in tissue perfusion: increased adhesion of blood cells promotes aggregation in the post-capillary vessels, so that the post-capillary resistance increases. In such cases there is almost always a detectably increased adhesiveness of thrombocytes and leukocytes. Results of the above experiments are collected in the following Tables 1, 1a and 2.

Table 1 Average values, standard deviation, significance of results
(Vitamin E without perfusion-promoting agents.)

Parameter	Dimension	Initial Values	after 2 Weeks	after 4 Weeks	Significance
		0	2	4	0 - 2 0 - 4 2 - 4
BV at 95 sec ⁻¹	mPa s	4.9 ± 0.6	4.9 ± 0.4	5.0 ± 0.4	-
BV at 2.4 sec ⁻¹	mPa s	14.9 ± 3.6	15.2 ± 2.3	15.9 ± 2.7	-
BV at 0.7 sec ⁻¹	mPa s	24.5 ± 7.3	24.5 ± 4.9	26.4 ± 5.5	-
Plasma Viscosity	mPa s	1.14 ± 0.07	1.14 ± 0.03	1.15 ± 0.04	-
Ery. Flexibility	none	0.60 ± 0.19	0.63 ± 0.20	0.63 ± 0.20	0.10 0.05 -
Ery. Aggregation	none	6.5 ± 3.9	6.6 ± 4.1	6.4 ± 3.4	-
Colloid-osm. press.	mm Hg	25.3 ± 2.7	27.0 ± 2.3	26.0 ± 2.2	-
Leukocytes	x 10 ³	6.1 ± 1.5	5.9 ± 1.3	5.8 ± 1.4	-
Hematocrit	%	44 ± 4	44 ± 3	45 ± 3	-
Hemoglobin	g%	16.5 ± 1.9	16.9 ± 1.2	16.2 ± 1.1	-
Erythrocytes	x 10 ⁶	5.39 ± 0.81	5.28 ± 0.64	5.30 ± 0.51	-
Serum Tocopherol	μg/ml	7 ± 2	14 ± 7	0.01	0.01 -
Total Serum Lipids	mg/dl	874 ± 186	909 ± 104	881 ± 155	-

BV = blood viscosity
- = no significance

Table 1a

400 mg vitamin E + 10,000 I.U. vitamin A

Statistics: Multiple comparisons according to Wilcoxon and Wilcox (pp. 426 - 429 in Sachs, L. "Angewandte Statistik" Springer, Berlin, 1984

Parameter (.)	Average \pm Standard Deviation			Statistics (p < . .)		
	Base	After 2 Weeks	After 4 Weeks	B-2	B-4	2-4
VBV at 95 sec ⁻¹	4.92 \pm 0.58	4.96 \pm 0.58	4.92 \pm 0.58	-	-	-
VBV at 2.4 sec ⁻¹	15.6 \pm 3.0	15.8 \pm 3.3	15.8 \pm 3.0	-	-	-
VBV at 0.7 sec ⁻¹	26.7 \pm 6.3	27.2 \pm 6.4	27.3 \pm 6.0	-	-	-
Plasma Viscosity	1.15 \pm 0.07	1.17 \pm 0.06	1.14 \pm 0.05	-	-	-
Ery. Flexibility	61 \pm 5	64 \pm 5	64 \pm 5	0.05	0.01	-
Ery. Aggregation	7.1 \pm 3.3	7.5 \pm 2.5	8.1 \pm 4.1	-	-	-
Coll. Osm. Press.	26.1 \pm 2.7	26.2 \pm 2.0	25.4 \pm 1.8	-	-	-
Leukocytes	6.5 \pm 1.8	6.2 \pm 1.4	5.8 \pm 1.0	-	-	-
Hematocrit	46.0 \pm 3.0	45.0 \pm 4.6	45.6 \pm 3.0	-	-	-
Hemoglobin	170 \pm 15	169 \pm 25	169 \pm 21	-	-	-
Erythrocytes	5.31 \pm 0.42	5.31 \pm 0.74	5.32 \pm 0.58	-	-	-
Serum Tocopherol	7.7 \pm 2.5	16.8 \pm 3.0	18.5 \pm 1.2			
BKS 1 hour	2.7 \pm 1.8	2.5 \pm 2.0	2.5 \pm 0.9	-	-	-
BKS 2 hours	8.0 \pm 4.1	7.4 \pm 5.0	6.6 \pm 2.8	-	-	-
BV(45%)@95 sec ⁻¹	4.75 \pm 0.27	4.85 \pm 0.35	4.81 \pm 0.24	-	-	-
BV(45%)@2.4 sec ⁻¹	15.6 \pm 1.1	15.8 \pm 2.2	15.8 \pm 1.2	-	-	-
BV(45%)@0.7 sec ⁻¹	24.6 \pm 3.2	26.0 \pm 5.3	25.9 \pm 3.0	-	-	-
Triglycer. (mg/dl)	145 \pm 44	158 \pm 28	143 \pm 28	0.05	-	-
Cholest. (mg/dl)	200 \pm 56	230 \pm 42	202 \pm 57	-	-	-
LDL (mg/dl)	136 \pm 20	130 \pm 25	136 \pm 23	-	-	-
A (I. U./ml)	1.2 \pm 0.2	2.3 \pm 0.1	3.4 \pm 0.2			
Total lipids (mg/dl)	750 \pm 163	805 \pm 124	820 \pm 121			

VBV = Whole Blood Viscosity

Table 2 [the 'parameter' is intended to be read as 'whole blood viscosity in mPas' at the various rates of shear; etc. trsl]

200 mg Rutin + 200 I.U. vitamin E + 10,000 I.U. vitamin A

PARAMETER	BASELINE	AFTER 2 WEEKS
Whole Blood 0.7 sec ⁻¹	21.2 ± 3.7	19.2 ± 5.1 *
Viscosity 2.4 sec ⁻¹	12.5 ± 1.8	12.3 ± 2.3
in mPas 94.4 sec ⁻¹	4.8 ± 0.5	4.8 ± 0.6
Blood Visc. 0.7 sec ⁻¹	23.7 ± 1.1	21.1 ± 2.3 ****
@ 45 Hcrit 2.4 sec ⁻¹	13.7 ± 0.6	13.4 ± 0.8 *
in mPas 94.5 sec ⁻¹	5.1 ± 0.2	5.1 ± 0.3
Plasma Visc. (mPas)	1.23 ± 0.06	1.22 ± 0.07
Ery. Flexibility	54 ± 5	63 ± 5 ****
Ery. Aggregation	10.0 ± 3.3	10.0 ± 3.3
Plasma Coll. Osm. Press. (mm Hg)	25.1 ± 1.6	25.3 ± 1.7
Leukocytes (10 ³ /μl)	5.7 ± 1.2	5.7 ± 1.2
Hematocrit (%)	43.1 ± 2.2	42.7 ± 2.5
Hemoglobin (g/l)	159 ± 10	156 ± 7
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	5.0 ± 0.2	5.0 ± 0.3
Triglycerides (mg/dl)	123 ± 38	123 ± 38
Cholesterol (mg/dl)	145 ± 30	144 ± 30
LDL (mg/dl)	118 ± 23	98 ± 31 **
Student t-test: * = p < 0.05; ** = p < 0.02; **** = p < 0.001		

Table 3 shows the results of a study in which doses of 200 mg Troxerutin were administered by themselves. For 2 weeks, 2 capsules with each 200 mg Troxerutin were given to 10 healthy test subjects after breakfast and one capsule in the afternoon. One observed a certain drop in blood viscosity and lipid values after 2 weeks. But only the change in blood viscosity at standard hematocrit at 0.7 sec^{-1} ($p = 0.01$) is statistically significant.

Table 3

Troloxerutin Study. 10 test subjects; 2 x 200 mg/day

PARAMETER	BASELINE	AFTER 2 WEEKS
Whole Blood 94.5 sec ⁻¹	21.5 ± 5.1	19.5 ± 4.6
Viscosity 2.4 sec ⁻¹	12.6 ± 2.5	12.5 ± 2.4
in mPas 0.7 sec ⁻¹	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.6
Blood Visc. 94.5 sec ⁻¹	24.2 ± 1.2	22.1 ± 1.7 *
@ 45 Hcrit 2.4 sec ⁻¹	13.9 ± 0.7	13.7 ± 0.7 *
in mPas 0.7 sec ⁻¹	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.3
Plasma Visc. (mPas)	1.25 ± 0.06	1.26 ± 0.06
Ery. Flexibility	55 ± 7	55 ± 8
Ery. Aggregation	9.1 ± 3.2	9.1 ± 3.3
Plasma Coll. Osm. Press. (mm Hg)	25.2 ± 1.1	25.2 ± 1.1
Leukocytes (10 ³ /μl)	5.5 ± 1.2	5.6 ± 1.0
Hematocrit (%)	42.9 ± 2.9	42.7 ± 3.0
Hemoglobin (g/l)	158 ± 12	156 ± 11
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	4.9 ± 0.4	4.7 ± 0.3
Triglycerides (mg/dl)	127 ± 38	122 ± 39
Cholesterol (mg/dl)	157 ± 24	149 ± 30
LDL (mg/dl)	126 ± 16	119 ± 31
Student t-test: * = p < 0.05; ** = p < 0.02; *** = p < 0.001		

In a further experiment, we tested capsules containing 400 mg vitamin E, 10,000 I.U. vitamin A and 150 mg extr. hippocastani. 10 healthy test subjects were given 2 capsules per day for 2 weeks. It is seen from Table 4 that 4 parameters underwent a statistically significant improvement:

1. Blood viscosity at standard hematocrit at 0.7 sec^{-1} ($p = 0.001$)
2. Plasma viscosity ($p = 0.05$)
3. Erythrocyte Flexibility ($p = 0.02$)
4. Total cholesterol in serum ($p = 0.05.$)

Table 4

E + A + HIPPOCASTANI STUDY RESULTS

10,000 I.U. vit. A + 400 mg vit. E + 150 extr. hippocastani.

PARAMETER	BASELINE	AFTER 2 WEEKS
Whole Blood 0.7 sec ⁻¹	24.3 ± 4.9	22.9 ± 5.8
Viscosity 2.4 sec ⁻¹	14.0 ± 2.3	14.1 ± 2.6
in mPas 94.4 sec ⁻¹	5.1 ± 0.6	5.3 ± 0.6
Blood Visc. 0.7 sec ⁻¹	24.1 ± 1.2	21.0 ± 1.8
@ 45 Hcrit 2.4 sec ⁻¹	13.9 ± 0.7	13.7 ± 0.9
in mPas 94.5 sec ⁻¹	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.3
Plasma Visc. (mPas)	1.25 ± 0.06	1.23 ± 0.06 *
Ery. Flexibility	59 ± 6	63 ± 8 **
Ery. Aggregation	10.0 ± 3.5	10.6 ± 3.6
Plasma Coll. Osm. Press. (mm Hg)	24.1 ± 1.4	25.0 ± 1.8
Leukocytes (10 ³ /μl)	5.6 ± 1.0	5.4 ± 1.1
Hematocrit (%)	44.9 ± 3.0	44.7 ± 3.7
Hemoglobin (g/l)	167 ± 12	166 ± 18
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	5.2 ± 0.4	5.3 ± 0.5
Triglycerides (mg/dl)	129 ± 31	124 ± 34
Cholesterol (mg/dl)	140 ± 32	140 ± 30
LDL (mg/dl)	111 ± 25	106 ± 29 *
Student t-test: * = p < 0.05; ** = p < 0.02; *** = p < 0.001		

2 capsules containing Venostasin retard were administered to 10 test subjects for 14 days. Venostasin retard contains 300 mg extr. hippocastani and 50 mg Aescine, while the preparations of the invention, consisting of vitamins A and E, contained 150 mg extr. hippocastani and 24 mg Aescine. It is seen from Table 5 that Venostasin retard alone has no hemorheological characteristics.

Table 5

EXTR. HIPPOCASTANI STUDY. 10 test subjects; 2 x 1 Venostasin retard per day.

PARAMETER	BASELINE	AFTER 2 WEEKS
Whole Blood 0.7 sec ⁻¹	23.2 ± 4.2	24.0 ± 5.5
Viscosity 2.4 sec ⁻¹	13.5 ± 2.1	13.8 ± 2.7
in mPas 94.4 sec ⁻¹	5.1 ± 0.5	5.1 ± 0.7
Blood Visc. 0.7 sec ⁻¹	24.2 ± 1.2	24.2 ± 1.3
@ 45 Hcrit 2.4 sec ⁻¹	13.9 ± 0.7	14.0 ± 0.7
in mPas 94.5 sec ⁻¹	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.3
Plasma Visc. (mPas)	1.25 ± 0.06	1.26 ± 0.07
Ery. Flexibility	54 ± 5	63 ± 6
Ery. Aggregation	8.6 ± 2.4	8.5 ± 2.1
Plasma Coll. Osm. Press. (mm Hg)	24.8 ± 1.3	25.1 ± 1.4
Leukocytes (10 ³ /μl)	5.5 ± 1.2	5.6 ± 1.2
Hematocrit (%)	44.2 ± 2.6	44.5 ± 2.9
Hemoglobin (g/l)	164 ± 11	164 ± 12
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.4
Triglycerides (mg/dl)	140 ± 29	135 ± 32
Cholesterol (mg/dl)	152 ± 41	148 ± 40
LDL (mg/dl)	106 ± 31	110 ± 37

Student t-test: no significant change

In a further experiment, capsules were given containing 400 mg vitamin E and 100 mg Bencyclane fumarate. It is seen from tables 6 and 7 that spontaneous aggregation of thrombocyte was significantly reduced in 14 days after taking 2×400 mg vitamin E + 2×100 mg Bencyclane fumarate per day. It is known from "Die medizinische Welt" 25.867.869 (1974) that taking bencyclane fumarate by itself in doses of 200 to 400 mg does not cause inhibition of thrombocyte aggregation. As against this, a combination of bencyclane fumarate and vitamin E achieves a significant reduction in thrombocyte aggregation. The reduction in thrombocyte aggregation indicates thrombose-prophylactic properties. Furthermore, the triglyceride value dropped from 125 ± 53.7 to 102 ± 33 . The sodium concentration dropped from 141 ± 2.0 to 128 ± 4.0 . The potassium level did not change significantly. Likewise, the values for the blood profile, hematocrit, bilirubin, creatinine, uric acid, cholesterol and transaminases were unchanged. Results are found in Tables 6 and 7.

Table 6

Rheological data			400 mg vitamin E + benzocyclane fumarate																	
Erythrocyte aggregation SEA 35	Erythrocyte fluidity μl/s	Plasma viscosity mPa/s	spontaneous				ADP				Thrombose Aggregation				Collagen					
			V		./.		S		V		./.		S		V		./.		S	
Akt. Hkt. 35%	80%	50%																		
1 12,2	9,3	5,56	7	3	21	3	3	19	3	3	7	19	3	7	19	3	7	19	3	7
2 19,3	14,8	4,12	3	8	15	74	48	207	80	75	270	80	75	270	80	75	270	80	75	270
3 19,8	13,2	9,50	5	5	14	6	3	17	2	3	15	2	3	15	2	3	15	2	3	15
4 13,1	13,4	4,20	3	9	17	4	12	8	4	9	21	4	9	21	4	9	21	4	9	21
5 12,9	14,4	5,06	8	5	40	9	1	33	2	2	25	2	2	25	2	2	25	2	2	25
6 9,4	9,5	7,40	9	3	46	4	4	37	2	10	28	2	10	28	2	10	28	2	10	28
7 9,5	6,4	7,20	2	6	14	5	15	18	3	11	31	3	11	31	3	11	31	3	11	31
8 8,3	6,9	6,60	7	2	34	17	9	81	6	4	28	6	4	28	6	4	28	6	4	28
9 12,2	12,0	5,35	12	4	43	7	4	41	26	9	80	7	4	41	26	9	80	7	4	41
10 8,0	7,4	6,40	10	8	43	7	4	36	18	5	35	7	4	36	18	5	35	7	4	36
x 12,5	10,7	6,13	6,6	5,3	28,7	8,0	6,1	32	7,3	6,7	46,9	8,0	6,1	32	7,3	6,7	46,9	8,0	6,1	32
SD 4,2	3,2	1,64	3,3	2,4	13,6	5,4	4,1	21,5	8,6	3,3	44,5	5,4	4,1	21,5	8,6	3,3	44,5	5,4	4,1	21,5

Table 7

Rheological data			400 mg vitamin E + bencyclane fumarate											
Erythrocyte aggregation SEA 35	Erythrocyte fluidity μl/s	50%	Plasma viscosity mPa/s	Thrombose Aggregation				Collagen						
				spontaneous		ADP								
Akt.	Hkt.	80%	V	./.	S	V	./.	S	V	./.	S	V	./.	S
1	8,0	9,4	1,24	11	5	40	6	10	35	5	10	30		
2	12,8	13,7	1,31	21	34	78	6	9	20	68	77	134		
3	17,4	13,0	1,34	8	9	16	6	15	25	7	8	56		
4	11,4	9,7	1,26	10	15	33	9	12	29	11	12	24		
5	12,5	14,2	1,26	14	5	58	14	4	52	9	4	38		
6	12,7	12,2	1,23	12	5	64	14	6	48	6	30	5		
7	9,4	6,9	1,22	12	6	59	6	4	41	6	12	33		
8	8,9	6,8	1,24	5	13	25	6	16	16	10	23	16		
9	11,9	11,1	1,19	(65)	4	28	6	6	15	10	1	58		
10	8,0	7,0	1,15	10	6	40	7	11	40	6	13	21		
X	10,6	9,7	1,24	11,4	7,4	44	8	9,3	32,1	7,8	12,6	31,2		
SD	4,3	4,1	0,05	4,4	4,0	19,8	3,3	4,3	13,1	2,2	9,0	17,5		

In a further experiment, we tested the effect of a combination consisting of 500 mg vitamin E and 300 mg lecithin. Results are collected in Table 8. Here, it is seen that vitamin E combined with lecithin has a strong hemorheological effect. This is seen from the change in plasma viscosity and the whole-blood viscosity at low shear rates. Significant also is the lowering of the LDL level. As against this, erythrocyte flexibility did not change in this experiment.

Table 8

VITAMIN E + LECITHIN STUDY 10 test subjects; 2 × (500 mg vit. E + 300 mg lecithin/day)

PARAMETER	BASELINE	AFTER 2 WEEKS
Whole Blood 0.7 sec ⁻¹	21.6 ± 4.1	19.8 ± 2.4 *
Viscosity 2.4 sec ⁻¹	12.7 ± 2.0	12.4 ± 1.3
in mPas 94.4 sec ⁻¹	4.9 ± 0.5	4.9 ± 0.4
Blood Visc. 0.7 sec ⁻¹	24.1 ± 1.5	21.9 ± 1.2 ***
@ 45 Hcrit 2.4 sec ⁻¹	13.9 ± 0.9	13.4 ± 0.9 **
in mPas 94.5 sec ⁻¹	5.2 ± 0.3	5.1 ± 0.3
Plasma Visc. (mPas)	1.24 ± 0.07	1.22 ± 0.06 **
Ery. Flexibility	57 ± 6	58 ± 5
Ery. Aggregation	9.5 ± 3.5	9.4 ± 3.4
Plasma Coll. Osm. Press. (mm Hg)	25.7 ± 1.3	25.6 ± 1.1
Leukocytes (10 ³ /μl)	5.5 ± 1.3	5.5 ± 1.2
Hematocrit (%)	43.1 ± 2.8	43.1 ± 2.1
Hemoglobin (g/l)	160 ± 10	159 ± 8
Erythrocytes (10 ⁶ /μl)	5.0 ± 0.4	5.1 ± 0.2
Triglycerides (mg/dl)	138 ± 32	132 ± 35
Cholesterol (mg/dl)	141 ± 24	135 ± 21
LDL (mg/dl)	105 ± 28	90 ± 16 *
Student t-test: * = p < 0.05; ** = p < 0.02; *** = p < 0.01		

Further examples of preparations that can be used according to the invention are collected in the following examples:

EXAMPLE 2

Capsule containing

250 mg nicotinic acid;
400 mg dl- α -tocopherol acetate;
150 mg soy bean oil;

EXAMPLE 3

Capsule containing

200 mg β -hydroxyethylrutoside;
300 mg d- α -tocopherol acetate;
180 mg soy oil;

EXAMPLE 4

as example 3 but with 400 mg d- α -tocopherol acetate instead of 300 mg

EXAMPLE 5

Capsule containing

150 mg extract hippocastani (contain 25 mg Aescine);
300 mg d- α -tocopherol;
150 mg soy oil;

(and is best taken 2 \times 2 capsules daily)

EXAMPLE 6

Capsule containing

300 mg xanthinol nicotinate;
400 d- α -tocopherol;
190 mg soy oil;

EXAMPLE 7

Capsule containing

150 mg extract hippocastani (contain 25 mg Aescine);
250 mg vitamin E;
150 mg soy oil;

(best taken as 2 \times 2 capsules daily)

EXAMPLE 8

Capsule containing

- 5 mg vitamin B₁
- 5 mg vitamin B₂
- 5 mg vitamin B₆
- 200 mg β -hydroxyethylrutoside;
- 300 mg vitamin E;
- 50 mg nicotinic acid amide;
- 200 mg soy oil;

EXAMPLE 9

as example 8, but with 400 mg vitamin E instead of 300 mg. It is here recommended taking 2 \times 1 capsule/day (1 after breakfast and 1 in the afternoon.)

EXAMPLE 10

Capsule containing

- 100 mg nicotinic acid;
- 100 mg extract of horse chestnuts (contain 16 mg Aescine);
- 300 mg d- α -tocopherol acetate;
- 200 mg soy oil;

(one here prefers 2 \times 2 capsules daily)

EXAMPLE 11

Capsule containing

- 200 mg inositol nicotinate;
- 300 mg d- α -tocopherol concentrate;
- 150 mg soy oil;

(one recommends here 3 \times 1 capsule daily)

EXAMPLE 12

Capsule containing

- 50 mg procaine hydrochloride;
- 400 mg d- α -tocopherol concentrate
- 150 mg soy oil;

EXAMPLE 13

Capsule containing

- 50 mg procaine hydrochloride;
- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 5 mg vitamin B₁;
- 5 mg vitamin B₂;
- 5 mg vitamin B₆;
- 150 mg soy oil or corn oil;

EXAMPLE 14

as example 1, but with 25 mg procaine hydrochloride instead of 50 mg. (One recommends here 2 \times 1 capsule daily.)

EXAMPLE 15

Droplets containing

- 100 ml 90% ethyl alcohol contain:
- 40 g dl- α -tocopherol acetate;
- 4.5 g extract hippocastani (contain 750 mg Aescin);

EXAMPLE 16

Capsule containing

- 1) 4.5 mg corresponding to dihydroergotoxine methane sulphonate;
- 2) 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 20 mg soy oil;

EXAMPLE 17

Capsule containing

- 50 mg procaine hydrochloride;
- 200 mg nicotinic acid;
- 400 mg vitamin E;
- 150 mg corn oil;

EXAMPLE 18

Capsule containing

- 150 bencyclane-hydrogen fumarate;
- 400 mg vitamin E as dl- α -tocopherol acetate;
- 150 mg soy oil;

EXAMPLE 19

Capsule containing

100 mg bencyclane fumarate

400 mg dl- α -tocopherol acetate;

150 mg soy oil;

(recommended use: 2 \times 1 capsule daily)

EXAMPLE 20

Suppository containing

450 mg d- α -tocopherol concentrate

30 mg nicotinic acid benzyl ester

100 mg Diclofenac sodium;

ad 2.0 g Stadimol;

EXAMPLE 21

as example 20, but with 25 mg Diclofenac instead of 100 mg;

EXAMPLE 22

as example 20, but with 50 mg Diclofenac instead of 100 mg;

EXAMPLE 23

Suppository containing

450 mg dl- α -tocopherol

20 mg Cetirol (Oleic acid oleyl ester);

100 mg zinc oxide

100 mg Diclofenac sodium

ad 2.0 g Stadimol

EXAMPLE 24

as example 23, but with 25 mg or 50 mg Diclofenac;

EXAMPLE 25

Suppository containing

400 mg vitamin E

200 mg β -hydroxyethylrutoside;

40 mg Cetirol

ad 2.0 g Stadimol;

EXAMPLE 26

Suppository containing

350 mg vitamin E;

150 mg extract hippocastani (contains ca. 24 mg Aescine);

ad 2.0 g Stadimol;

EXAMPLE 27

Suppositories were made as in example 26, but with

300 mg vitamin E and

200 mg triethylrutoside;

50 mg Indomethacin;

EXAMPLE 28

Capsule containing

400 mg Pentoxifylline;

400 mg vitamin E;

15,000 I.U. vitamin A acetate;

120 mg soy oil;

EXAMPLE 29

Capsule containing

350 mg Pentoxifylline;

350 mg vitamin E

120 mg soy oil;

EXAMPLE 30

Capsule containing

100 mg naftidirofuryl hydrogen oxalate

500 mg vitamin E

150 soy oil;

EXAMPLE 31

Capsule containing

75 mg Cinnarizine

400 mg vitamin E

15,000 I.U. vitamin A palmitate;

10 mg vitamins B₁, B₂, B₆ in equal parts;

5 mg vitamin B₁₂;

150 mg soy oil (recommended: 2 × 1 capsule daily)

EXAMPLE 32

100 ml droplets of ethyl alcohol containing

7.5 g Cinnarizine;

4.0 g vitamin E;

2.5 × 10⁶ I.U. vitamin A palmitate;

EXAMPLE 33

Capsule containing

250 mg xanthinol nicotinate;
400 mg vitamin E (dl- α -tocopherol;
80 mg Tween 80
150 soy oil;

EXAMPLE 34

1) Capsule or tablet containing

1.5 g dihydroergotoxine methane sulphonate from (0.5 g dihydroergocristine methane sulphonate; 0.5 g dihydroergocorninemethane sulphonate; 0.333 mg α -dihydroergocryptinemethane sulphonate; 0.167 mg β -dihydroergocryptine-methane sulphonate)

2) Capsule containing

400 mg vitamin E
400 mg lecithin;
40 mg soy oil;

EXAMPLE 35

Capsule containing

360 mg β -pyridylcarbinol tartrate; corresponds to 150 mg pyridylcarbinol;
400 mg d- α -tocopherol acetate;
150 mg soy oil;

EXAMPLE 36

Capsule containing

400 mg dl- α -tocopherol;
300 mg β -hydroxyethylrutoside;
15,000 I.U. vitamin A palmitate
150 mg soy oil;

EXAMPLE 37

Capsule containing

3.0 mg Ginkoflavon glycoside;
300 mg vitamin E (dl- α -tocopherol acetate);
100 mg soy oil;

EXAMPLE 38

Capsule containing

300 mg nicotinic acid;
400 mg vitamin E;
15,000 I.U. vitamin A palmitate;
20 mg Cetiol;
150 mg soy oil;

EXAMPLE 39

Capsule containing

200 mg dl- α -tocopherol acetate
300 mg β -hydroxyethylrutoside
100 mg Diclofenac sodium
120 soy oil;

EXAMPLE 40

Capsule containing

400 mg dl- α -tocopherol acetate;
200 mg β -hydroxyethylrutoside;
25 mg (50 mg) Diclofenac;
120 mg soy oil;

EXAMPLE 41

Capsule containing

400 mg Pentoxifylline;
400 mg vitamin E (dl- α -tocopherol acetate);
10 mg Tween 80;
150 mg soy oil;

EXAMPLE 42

Capsule containing

25 mg Bamethane sulfate
250 mg dl- α -tocopherol acetate
10,000 I.U. vitamin A palmitate;
150 mg soy oil;

EXAMPLE 43

Capsule containing

30 mg Vincamine
400 mg vitamin E: dl- α -tocopherol acetate
30,000 I.U. vitamin A palmitate
150 mg soy oil;

EXAMPLE 44

As example 43, but without vitamin A. (Recommended here also 2 x 1 capsules daily);

EXAMPLE 45

Capsule containing

100 mg Indomethacin
400 mg dl- α -tocopherol acetate
300 mg lecithin
40 mg soy oil;

EXAMPLE 46

As example 45, but with 25 mg or 50 mg Indomethacin;

EXAMPLE 47

Capsule containing

400 mg vitamin E dl- α -tocopherol acetate;
200 mg soy lecithin;
120 mg soy oil;
8 mg Tween 80;

EXAMPLE 48

Capsule containing

500 mg dl- α -tocopherol acetate;

300 mg soy lecithin 45%;

soy oil;

(Recommended: 2 \times 1 capsules daily)

The capsules surprisingly have a positive influence on cholesterol, lipoprotein and fat or metabolism, especially in the presence of 200 mg Troxerutin or other perfusion-promoting agents;

EXAMPLE 49

Capsule containing

10 mg Naftidirofuryl-hydrogen oxalate;

500 mg vitamin E (d- α -tocopherol concentrate)

25 mg soy lecithin

150 mg soy oil;

EXAMPLE 50

As example 49, but with 400 mg vitamin E dl- α -tocopherol acetate and 300 mg soy lecithin 45%.

(It is recommended taking 2 \times 1 capsules daily with different meals);

EXAMPLE 51

Capsule containing

75 mg Cinnarizine;

400 mg vitamin E d- α -tocopherol acetate;

10 mg vitamins B₁, B₂, B₆ in equal parts;

5 g vitamin B₁₂;

100 mg soy oil;

280 mg soy lecithin;

EXAMPLE 52

100 ml droplets of ethyl alcohol containing

7.5 g Cinnarizine;

4.0 g vitamin E;

2.5 $\times 10^6$ I.U. vitamin A palmitate;

2.5 g lecithin;

EXAMPLE 53

Capsule containing

500 mg xanthinol nicotinate;

400 mg vitamin E (dl- α -tocopherol);

25,000 I.U. vitamin A palmitate;

20 mg Tween 80;

150 mg soy oil;
25 mg soy lecithin;

EXAMPLE 54

Droplets in 100 ml ethyl alcohol

1.6 g dihydroergotoxine methane sulphonate from
(0.5 g dihydroergocristine methane sulphonate; 0.5 g dihydroergo-
cornine methane sulphonate; 333 mg α -dihydroergocryptine methane
sulphonate; 167 mg β -dihydroergocryptine methane sulphonate);
3.5 g vitamin E (dl- α -tocopherol acetate)
 1.5×10^6 I.U. vitamin A palmitate;
3.5 g soy lecithin;

EXAMPLE 55

360 mg β -pyridylcarbinol tartrate, corresponds to 150 mg pyridylcarbinol;
400 mg d- α -tocopherol acetate;
10,000 vitamin A palmitate
100 mg soy oil
150 mg soy lecithin;
6 mg Tween 20;

EXAMPLE 56

Capsule containing

400 mg dl- α -tocopherol
300 mg β -hydroxyethylrutoside;
50 mg Indomethacin;
100 mg soy oil;
250 mg soy lecithin;

EXAMPLE 57

Capsule containing

3.0 mg Ginkoflavon glycoside;
300 mg vitamin E dl- α -tocopherol acetate;
100 mg soy oil;
200 mg soy lecithin;

EXAMPLE 58

Capsule containing

300 mg nicotinic acid;
400 mg vitamin E;
15,000 I.U. vitamin A palmitate;
10 mg Cetiol (oleyl acid ester);
100 mg soy oil;
50 mg soy lecithin;

EXAMPLE 59

Capsule containing

200 mg d- α -tocopherol;
500 mg lecithin;
180 mg soy oil;
10 mg Tween 80;

(one should here, as recommended, take a second Troxerutin capsule 200 mg - 2 x 2 capsules daily);

EXAMPLE 60

Capsules as in the two samples above, but with dl- α -tocopherol acetate instead of d- α -tocopherol;

EXAMPLE 61

Capsule containing

400 mg d- α -tocopherol;
400 mg lecithin;
200 mg soy oil;
15 mg Tween 80;

EXAMPLE 62

Capsule containing

- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 200 mg β -hydroxyethylrutoside;
- 300 mg soy lecithin 45%;
- 80 mg soy oil;

EXAMPLE 63

Capsule containing

- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 100 mg bencyclane fumarate;
- 300 mg soy lecithin 45%;
- 50 mg soy oil;

Examples with a high content of lecithin and vitamins have a favorable effect on cholesterol and lipid or the metabolism of fatty materials;

EXAMPLE 64

Combination package: Capsules containing

- 1) 200 mg d- α -tocopherol concentrate;
- 500 mg ascorbic acid;
- 150 mg soy oil;
- 10 mg soy lecithin;
- 2) Capsule containing
- 300 mg Troxerutin;
- 150 mg soy oil

2 x 2 capsules daily enhances immunity against infections and viral diseases;

EXAMPLE 65

Capsules containing

- 1) 400 mg d- α -tocopherol concentrate;
- 300 mg vitamin C;
- 150 mg soy oil;
- 2) Capsule containing
- 100 mg bencyclane fumarate
- 180 mg soy oil;

EXAMPLE 66

Capsule containing

- 1) 300 mg dl- α -tocopherol acetate;
400 mg vitamin C;
? mg soy oil;
- 2) 400 mg pentoxifylline;
200 mg soy oil;

It is recommended taking 2×2 capsules daily. These capsules also increase the cells of the immune system against infection and viral diseases;

EXAMPLE 67

As example 66; but instead of pentoxifylline capsules 300 mg capsules extract hippocastani were used.

In all examples, soy oil was used in amounts between 50 and 200 mg per capsule. Other neutral oils such as olive oil, rape oil etc.;

EXAMPLE 68

Combination package contains

- 1) Capsules or tablets containing microencapsulated
400 mg acetylsalicylic acid
- 2) 400 mg vitamin E;
300 mg lecithin;
50 mg soy oil;

EXAMPLE 69

Capsule containing

- 300 mg acetylsalicylic acid;
300 mg vitamin E succinate;

EXAMPLE 70

Combination package, capsules containing

- 1) 250 mg acetylsalicylic acid;
- 2) 200 mg hydroxyethylrutoside;
400 mg vitamin E;
50 mg soy oil;

EXAMPLE 71

Combination package contains

- 1) capsules or tablets containing
500 mg acetylsalicylic acid;
Capsules containing
- 2) 200 mg β -hydroxyethylrutoside;
400 mg vitamin E;
50 mg soy oil;

EXAMPLE 72

Combination package contains

Capsule A containing

600 mg vitamin E
100 mg soy bean oil;

Capsule B containing

1.5 mg dihydroergotoxine methane sulphate;
75 mg glycol;;

EXAMPLE 73

Combination package contains

Capsule A containing

800 mg vitamin E;
150 mg soy oil;

Capsule B or tablet containing

600 mg pentoxifylline in retard form;

EXAMPLE 74

Combination package contains

Capsule A containing

1 g dl- α -tocopherol acetate;
150 mg soy oil;

Dragees B containing

300 mg Troxerutin in retard form;

EXAMPLE 75

Capsule containing

- 200 mg vitamin E;
- 300 mg β -hydroxyethylrutoside;
- 150 mg soy oil;

EXAMPLE 76

Capsule containing

- 400 mg peracetam;
- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 150 mg soy oil;
- 50 mg soy lecithin;

EXAMPLE 77

Capsule containing

- 300 mg Peracetam;
- 400 mg d- α -tocopherol concentrate;
- 200 mg β -hydroxyethylrutoside;
- 150 mg soy oil;
- 50 mg soy lecithin;

EXAMPLE 78

Combination package contains

A capsule containing

- 400 mg Peracetam;
- 400 mg vitamin E;
- 130 mg rape oil;
- 40 mg hydrogenated soy oil;
- 10 mg soy lecithin;

B capsule containing

- 1.5 mg dihydroergotoxine methane sulphonate mixture;
- 50 mg soy oil;
- 100 mg soy lecithin;

EXAMPLE 79

Capsule containing

- 350 mg Peracetam;
- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 70 mg Cinnarizine;
- 100 mg soy oil;
- 30 mg soy lecithin;

EXAMPLE 80

Combination package of

Capsule A containing

600 mg Peracetam;
150 mg soy bean oil;
50 mg soy lecithin;

Capsule B containing

400 mg dl- α -tocopherol acetate;
250 mg nicotinic acid;
100 mg soy oil;

EXAMPLE 81

Capsule containing

200 mg vitamin E;
30 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palycyamidem 1.5 mg;
250 mg lecithin min. 45%;
100 mg soy oil;

(Recommended: take 3×2 or 2×2 capsules per day);

EXAMPLE 82

Combination package, capsules containing

1) 60 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palycyamidem 3 mg;
200 mg vitamin E;
100 mg soy oil;

Capsules containing

2) 200 mg vitamin E;
500 mg soy lecithin;
100 mg soy oil;

EXAMPLE 83

Capsule containing

400 mg calcium dobesilate;
400 mg vitamin E;
50 mg soy oil;

EXAMPLE 84

Capsule A containing

400 mg calcium dobesilate;

400 mg lecithin 45%;

50 mg soy oil;

Capsule B containing

200 mg Troxerutin;

400 mg vitamin E;

EXAMPLE 85

Combination package containing

Capsule A containing

500 mg calcium dobesilate;

300 mg lecithin 45%;

50 mg soy oil;

Capsule B containing

400 mg vitamin E;

200 mg lecithin at least 45%;

50 mg soy oil;

EXAMPLE 86

Capsule A containing

400 mg Peracetam;

150 mg soy oil;

50 mg soy lecithin;

Capsule B containing

400 mg dl- α -tocopherol acetate;

150 mg extract hippocastani;

EXAMPLE 87

Capsule of

60 mg Fructus crategus siccatum;

400 mg dl- α -tocopherol acetate;

150 mg extract hippocastani;

150 mg soy oil;

10 mg Tween 80;

EXAMPLE 88

Capsule of

- 60 mg Fructus Crataegus siccatus standardized on palyciasidem 3 mg;
- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 150 mg soy oil;
- 50 mg soy lecithin;
- (2 \times 1 capsule daily);

EXAMPLE 89

Capsule of

- 60 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palyciamidem 3 mg;
- 400 mg d- α -tocopherol concentrate;
- 200 mg B-hydroxyethylrutoside;
- 150 mg soy oil;
- 50 mg soy lecithin; (2 \times 1 capsules daily);

EXAMPLE 90

Combination package contains

Capsule A containing

- 50 mg Hawthorn Fruct. Crataegus sicc. standardized on palyciamidem 2.5 mg;
- 300 mg vitamin E;
- 130 mg rape oil;
- 40 mg hydrogenated soy oil;
- 10 mg soy lecithin;

Capsule B containing

- 1.5 mg dihydroergotoxine methane sulphonate mixtures
- 50 mg soy oil;
- 250 mg soy lecithin;

EXAMPLE 91

Capsule containing

- 40 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palyciamidem 2.5 mg;
- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 70 mg Cinnarizine;
- 100 mg soy oil;
- 30 mg soy lecithin;

EXAMPLE 92

Combination package of

Capsule A containing

60 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palyamidem 3 mg;

150 mg soy bean oil;

50 mg soy lecithin;

Capsule B containing

400 mg dl- α -tocopherol acetate

100 mg bencyclane fumarate;

100 mg soy oil;

EXAMPLE 93

Combination package contains

Capsule containing

400 mg vitamin E

400 mg soy lecithin 45%

70 mg soy bean oil

Capsule containing

60 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palyamides 3 mg;

300 mg β -hydroxyethylrutoside;

100 mg soy oil;

Products such as these, with sizable fractions of lecithin, have a very positive effect on the lipid and cholesterol metabolism; this is very important in heart diseases. The two capsules are taken simultaneously two or three times daily.;

EXAMPLE 94

Capsule containing

30 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palycyanides 1.5 mg;

150 mg Troxerutin;

200 mg vitamin E;

300 mg soy lecithin;

100 mg soy oil;

Concerning this capsule, it is recommended taking 2 \times 2 capsules to 3 \times 2 capsules daily in order favorably to influence the lipid and cholesterol metabolism;

EXAMPLE 95

Combination package contains

Capsule containing

60 mg Fruct. Crataegus sicc. standardized on palycyanides 3 mg;

200 mg vitamin E;

100 mg soy oil;

Capsule containing

300 mg extract hippocastani;

200 mg vitamin E;

150 mg soy oil;

It is here recommended taking 2×2 or 3×2 capsules daily;

EXAMPLE 96

Capsule of

400 mg Peracetam;

400 mg dl- α -tocopherol acetate;

150 mg soy oil;

50 mg soy lecithin;

EXAMPLE 97

300 mg Peracetam;

400 mg d- α -tocopherol acetate;

200 mg β -hydroxyethylrutoside;

150 mg soy oil;

50 mg soy lecithin;

EXAMPLE 98

Combination package contains

Capsule A containing

400 mg Peracetam;

400 mg vitamin E;

130 mg rape oil;

40 mg hydrogenated soy bean oil;

10 mg soy lecithin;

Capsule B containing

1.5 mg dihydroergotoxine methane sulphonate mixture;

50 mg soy oil;

100 mg soy lecithin;

EXAMPLE 99

Capsule containing

- 350 mg Peracetam;
- 400 mg dl- α -tocopherol acetate;
- 70 mg Cinnarizine;
- 100 mg soy oil;
- 50 mg hydrogenated soy oil;
- 30 mg soy lecithin;

EXAMPLE 100

Combination package of

Capsule A containing

- 600 mg Peracetam;
- 150 mg soy bean oil;
- 50 mg soy lecithin;

Capsule B containing

- 400 mg dl- α -tocopherol;
- 100 mg soy oil.

C L A I M S

1. Agent for the improvement of blood characteristics, characterized in that it contains 150 to 1000 I.U. vitamin E per form of administration and on occasion vitamins A, C and/or vitamins of the B-series, perfusion-promoting agents and/or vasodilating agents as well as on occasion analgesics, antiphlogistics and/or antiarthritic agents as well as common auxiliary materials and emulsifiers.
2. Agent according to claim 1, characterized in that it contains 300 to 600 I.U., preferably 400 to 600 I.U. vitamin E per administration form.
3. Agent according to one of claims 1 or 2, characterized in that one uses as perfusion-promoting agent Cinnarizine, Vincamin, Bamethane sulfate, extr. hippocastani, hawthorn, Peracetam, nicergolin, Buflomedil, Flunarizine, Ben-cyclanehydrogen fumarate, dihydroergotoxine methane sulphonate, β -pyridylcarbinol, Ginkoflavon glycoside, β -hydroxyethylrutoside, calcium dobesilate and pentoxifylline.
4. Agent according to one of claims 1 through 3, characterized in that one uses as analgesics acetylsalicylic acid, Diclofenac, Pyrazolon and its derivatives, phenacetin, Paracetamol and its derivatives.
5. Agent according to one of claims 1 through 4, characterized in that it contains 20 to 70 wt.% lecithin.
6. Agent according to one of claims 1 through 5, characterized in that it contains 200 to 600 mg nicotinic acid in combination with 300 to 600 I.U., preferably 400 to 500 I.U. vitamin E per administration form.
7. Agent according to one of claims 1 through 6, characterized in that it contains 150 to 800 mg, preferably 400 to 600 Pentoxifylline in combination with 300 to 600 I.U., preferably 400 to 500 I.U. vitamin per administration form.

8. Agent according to one of claims 1 through 7, characterized in that it contains 15 to 90 mg. preferably 20 to 70 mg hawthorn active ingredient.
9. Agent according to one of claims 1 through 8, characterized in that it contains 300 to 700 calcium dobesilate per administration form.
10. Use of the combination according to claims 1 through 9 in the manufacture of agents to improve blood characteristics, in particular the flow properties, the immune defense, the perfusion of the periphery of the eye, the inner ear, the heart and the cerebrum, as well as to treat abnormal enlargements of cells and tumors.

EUROPEAN SEARCH REPORT

Relevant Documents

EP-A-0 151 987 (ISMAIL, ROSHDY, DR.)

* Page 44, lines 4-32, Claims 16-20 *

Relates to claims 1-10

EP-A-0 158 090 (ISMAIL, ROSHDY, DR)

* Page 49, lines 1-10, claim 1 *

Relates to claims 1-10

UNLISTED DRUGS, Volume 28, No.7, July 1976, page 119, Chatham, N.J., US;

* Page 119-n, "Parieval" *

Relates to claims 1-10

ROTE LISTE, 1984, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE;

* No, 83 120, "Eusovit 300" *

Relates to claims 1-10

UNLISTED DRUGS, Volume 32, No. 5, May 1980, Page 73, Chatham, N.J., US;

* Pages 73-1, "Otomin" *

Relates to claims 1-10

UNLISTED DRUGS, Volume 34, No. 3, March 1982, page 43, Chatham, N.J., US;

* Page 43-d, "Protector" *

Relates to claims 1-10

ROTE LISTE, 1980, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE;

* No. 67 131 B, "Antimyopikum" *

Relates to claims 1-10

ROTE LISTE, 1976, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE;

* No. 36 033 B, "Duraskleral" and No. 36 035 B, "Ergentilen Capsules" *

Relates to claims 1-10

ROTE LISTE, 1971, Page 168, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE;
* Page 168, "Biolecit" *
Relates to claims 1-10

ROTE LISTE, 1971, Page 401, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE;
* Page 401, "Essave Drops" *
Relates to claims 1-10

ROTE LISTE, 1961, Page 1012, Editio Cantor, Aulendorf/Württ., DE;
* Page 1012, "Venetten - Salve 'Fischer' " *
Relates to claims 1-10

DICTIONNAIRE VIDAL, 1974, Page 145, O.V.P., Paris, FR;
* Page 145, "Aterlys" *
Relates to claims 1-10

DICTIONNAIRE VIDAL, 1961, Page 1824, O.V.P., Paris, FR
* Page 1824, "Veinosédal P Vitaminé E" *